

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/031795

PCT/JP00/04000

日 本 国 特 許 庁

26.07.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 7月26日

REC'D 14 SEP 2000

WIPO

PCT

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第211384号

出 願 人

Applicant (s):

萬有製薬株式会社

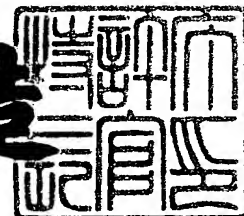
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3069009

【書類名】 特許願
【整理番号】 9912
【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志殿
【国際特許分類】 C07C275/20
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく

ば研究所内

【氏名】 端山 俊

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく
ば研究所内

【氏名】 林 恭子

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく
ば研究所内

【氏名】 本間 光貴

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく
ば研究所内

【氏名】 高橋 郁子

【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 (03)3493-7505

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

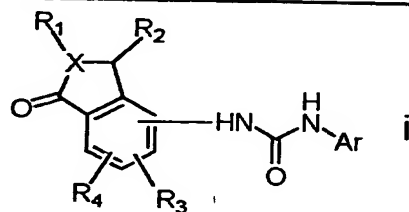
【発明の名称】

ビアリールウレア誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [i]

【化 1】



(式中、Ar は、適宜置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、X は、炭素原子又は窒素原子、R₁ は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい低級アルキル基、R₂ は、水素原子又はオキシ基を示すか、又は結合する炭素原子、R₁ 及び X と共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種もしくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい、飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員環基を形成し、R₃ 及び R₄ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基を示す) で表される化合物又はその塩。

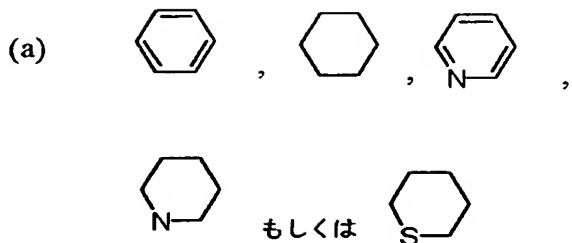
【請求項 2】

Ar が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

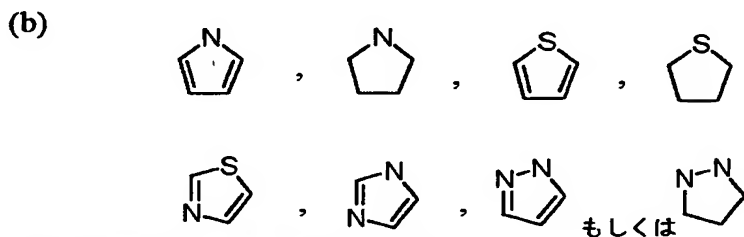
R₂ が結合する炭素原子、R₁ 及び X と共に形成する飽和もしくは不飽和の 5 員又は 6 員環基が、

【化 2】



又は

【化3】



である請求項 1 記載の化合物。

【請求項4】

Arが、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基及びイミダゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】

Arが、ピリジル基及びピラゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基である請求項1記載の化合物。

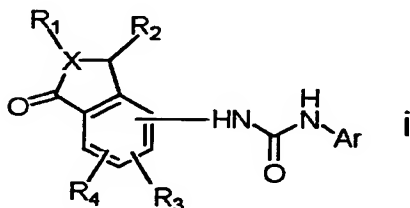
【請求項6】

A_r又はR₂が結合する炭素原子、R₁及びXと共に形成する飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環基の置換基が、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ

基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基並びに式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ [式中、 R_p は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 W は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す）、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基であって、適宜 1 ないし 3 個の同一又は異なる置換基を有していてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】 一般式 [i]

【化 4】



(式中、 Ar は、適宜置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、 X は、炭素原子又は窒素原子、 R_1 は、水素原子又は適宜置換基を有してもよい低級アルキル基、 R_2 は、水素原子又はオキソ基を示すか、又は結合する炭素原子、 R_1 及び X と共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種もしくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい、飽和もしくは

不飽和の5員もしくは6員環基を形成し、 R_3 及び R_4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)で表される化合物又はその塩を有効成分として含有するCdk4及び/又はCdk6阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、医薬として有用な、芳香環又は複素芳香環が二置換したピアリールウレア誘導体、その製造法及びその用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

正常細胞の増殖は、細胞周期に従って進行する細胞分裂とその停止が秩序正しく起こるのに対し、癌細胞の増殖は無秩序であることがその特徴とされていることから、細胞周期制御機構の異常が発癌又は癌の悪性化に直接関係すると推定されている。哺乳動物細胞の細胞周期は、サイクリン依存性キナーゼ（以下、「Cdk」という。）ファミリーと呼ばれるセリン/スレオニンキナーゼによって制御されており、Cdkがその酵素活性を発現する為にはサイクリンと呼ばれる制御サブユニットと複合体を形成することが必要である。サイクリンもファミリーを形成しており、それぞれのCdk分子は細胞周期特異的に発現する限定されたサイクリン分子と複合体を形成することで、特定の細胞周期の進行を制御していると考えられている。例えばDタイプサイクリンは、Cdk4あるいはCdk6と結合してG1期の進行を、サイクリンE-Cdk2はG1/S境界を、サイクリンA-Cdk2はS期の進行を、さらにサイクリンB-cdc2はG2/Mの進行をそれぞれ制御している。なお、DタイプサイクリンにはD1、D2、D3と3つのサブタイプが知られ、更に、Cdkの活性はサイクリンとの結合のみならず、Cdk分子のリン酸化/脱リン酸化、サイクリン分子の分解及びCdk阻害蛋白質との結合により制御されている

【アドバンス・キャンサー・リサーチ (Advance Cancer Res.)、第66巻、181-212頁 (1995年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第7巻、773-780頁、(1995年) ; ネイチャー (Nature)、

第374巻、131-134頁、(1995年)] 。

【 0 0 0 3 】

哺乳動物細胞におけるCdk阻害蛋白質は、構造・性質の違いからCip/KipファミリーとINK4ファミリーの2種に大別される。前者は幅広くサイクリン-Cdk複合体を阻害するのに対し、後者はCdk4、Cdk6と結合してこれらを特異的に阻害する。[ネイチャー (Nature)、第366巻、704-707頁、(1993年) ; モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第15巻、2627-2681頁、(1995年) ; ジーンズ・アンド・デベロプメント (Genes Dev.)、第9巻、1149-1163頁 (1995年)]

【 0 0 0 4 】

前者の代表例には例えばp21 (Sdi1/Cip1/Waf1) が挙げられ、このものは癌抑制遺伝子産物p53によりRNA転写が誘導される [ジーンズ・アンド・デベロプメント (Genes Dev.)、第9巻、935-944頁 (1995年)] 。

一方、例えばp16 (INK4a/MTS1/CDK4I/CDKN2) は後者に属するCdk阻害蛋白質の1つである。p16遺伝子は、ヒト癌細胞において高頻度に異常の見られるヒト染色体9p21に存在し、実際、臨床においてp16遺伝子の欠失が多数報告されている。また、p16ノックアウトマウスにおける癌の発症頻度が高いことが報告されている [ネイチャー・ジェネティクス (Nature Genet.)、第8巻、27-32頁、(1994年) ; トレンズ・イン・ジェネティクス (Trends Genet.)、第11巻、136-140頁、(1995年) ; セル (Cell)、第85巻、27-37頁、(1996年)] 。

【 0 0 0 5 】

それぞれのCdkは細胞周期の特定の時期にある標的蛋白質をリン酸化することで細胞周期の進行を制御しているが、中でも網膜芽細胞腫 (RB) 蛋白質はもっとも重要な標的蛋白質の一つと考えられている。RB蛋白質はG1期からS期への進行の鍵を握る蛋白質で、G1後期からS初期にかけて急速にリン酸化を受ける。そのリン酸化は細胞周期の進行に伴ってサイクリンD-Cdk4/Cdk6複合体、次いでサイクリンE-Cdk2複合体が担っていると考えられている。RB蛋白質が高リン酸化体になるとそれまでG1前期に低リン酸化体RBと転写因子E2Fによって形成されていた複合体が解離する。その結果E2Fが転写活性体になると共にRB-E2F複合体によ

るプロモーター活性の抑制が解除され、E2F依存的な転写が活性化される。現在のところ、E2Fとそれを抑制するRB蛋白質、さらにRB蛋白質の機能を抑制的に制御するCdk4/Cdk6、それらのキナーゼ活性を調節するCdk阻害蛋白質およびDタイプサイクリンからなるCdk-RB経路が、G1期からS期への進行を制御する重要な機構ととらえられている【セル (Cell)、第58巻、1097-1105頁、(1989年)；セル (Cell)、第65巻、1053-1061頁、(1991年)；オンコジーン (Oncogene)

、第7巻、1067-1074頁、(1992年)；カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年)；モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第18巻、753-761頁、(1998年)】。実際にE2Fの結合DNA配列は例えばS期に重要な多くの細胞増殖関連遺伝子の上流に存在しており、このうちの複数の遺伝子でE2F依存的にG1後期からS初期にかけて転写が活性化されることが報告されている【ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第9巻、2179-2184頁、(1990年)；モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第13巻、1610-1618頁、(1993年)】。

【0006】

Cdk-RB経路を構成するいずれかの因子の異常、例えば機能的p16の欠失やサイクリンD1高発現やCdk4高発現や機能的RB蛋白質の欠失などがヒトの癌において高頻度に検出されている【サイエンス (Science)、第254巻、1138-1146頁、(1991年)；キャンサー・リサーチ (Cancer Res.)、第53巻、5535-5541頁、(1993年)；カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年)】。これらは、いずれもG1期からS期への進行を促進する方向への異常であり、この経路が癌化あるいは癌細胞の異常増殖において重要な役割を担っていることは明らかである。

【0007】

Cdkファミリー阻害作用を有する公知の化合物としては、例えば flavopiridol (フラボピリドール) に代表される一連のクロモン誘導体が知られている。(WO 97/16447、98/13344)。

【0008】

また、本発明の化合物に構造的に近似する先行技術としては、例えばW09 6 / 2 5 1 5 7 公報（引例A）、WO 9 7 / 2 9 7 4 3 公報（引例B）、米国特許第 5 6 9 6 1 3 8 号公報（引例C）及び特開平 2 - 1 1 5 1 7 6 号公報（引例D）が挙げられる。

【0009】

引例A及び引例Bには、アリール基がN-及びN'-置換したウレア又はチオウレア誘導体が開示されている。しかしながら、引例A及び引例Bに記載されたアリール基と本発明の含窒素複素芳香環基とは化学的に構造が全く異なるので、引例A及び引例Bに記載の化合物は、本発明とは直接には関係がない化合物であると言える。さらには引例A及び引例Bに記載の化合物の用途は、ケモカイン受容体拮抗物質に係り、例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病等に対する疾患治療剤を目的とするものであり、本発明の用途とは全く関連性のないものである。

【0010】

引例Cには、1個の窒素原子を有してもよい芳香環基および縮合してもよいベンゼン環基を有するウレア又はチオウレア誘導体が開示されている。しかしながら、引例Cの発明の主たる化合物は、2つのフェニル基がN-及びN'-置換したウレア誘導体であり、僅かに明細書第3欄（第11行目、第13行目及び第26行目）、第5欄（第17行目及び第19行目）、第7欄（第13行目及び第15行目）、第17欄（第24行目及び第42行目）、第20欄（下から14行目）等には、何れの箇所においても記載が共通する、ピリジル基がN'-置換した3種類のウレア化合物が記載されているにすぎない。なお、このウレア化合物のN-置換基は、全てフェニル基であり、本発明化合物とは、化学構造が全く異なる。また引例Cの化合物において、N-置換基が縮合ベンゼン環となる場合、縮合部分は、飽和であっても不飽和であってもよいと定義されているものの、縮合環部分の置換基は言及されておらず、無置換の縮合環と解され（本発明は、オキソ基を有する）、さらに引例Cの具体的開示を見る限り、縮合ベンゼン環の開示例はナフチル基に限定されていることから、引例Cの化合物は本発明の化合物とは化学構造が異なり、両発明は直接関係しないものであると言える。

【0011】

さらには引例Cに記載の化合物の用途は、第16欄に記載されているように、カリウムチャネル活性化物質に係り、例えばカリウムチャネル依存性の痙攣、喘息、虚血等に対する疾患治療剤を目的とするものであり、本発明の用途とは全く関連性のないものである。

【0012】

引例Dには、実施例7において、トリアジン基がN-置換し、9-フルオレノン基がN'-置換した尿素化合物が開示されている。

【0013】

しかしながら、引例Dの発明は、放射性感受性組成物、即ち感光剤に係る発明であって、本発明とは発明の属する技術分野が全く異なる発明である上、前述の実施例7以外に類似する化合物は何ら言及されていない。その理由は、引例Dの化合物は、トリアジン核を基本骨格とし、光開始性部分がフルオレノン基を含む十数種類の置換基が採用され、トリアジン核に光開始性部分を連結させている基として、尿素を含む十数種の連結基の組合せが列挙されている関係で、様々な構造の化合物群が例示されているからである。従って、本発明の化合物及び本発明の用途は、実施例7の化合物を含めて引例Dの記載に基づいて、何ら想到できないものであり、引例Dは本発明とは直接関係しない発明であると言える。

【0014】

したがって、本発明は、文献未記載の新規な化合物及び新規な用途に関する発明であって、上記引例AないしDに基づいては容易になし得ない発明である。

【0015】

また、現在のところ、Cdk6阻害剤は具体的には知られていない。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

上述したとおり、Cdkファミリー阻害作用を有する化合物には、クロモン誘導体が挙げられるが、これらの化合物のCdk4に対する阻害活性は、十分ではなく、一層阻害活性の高い化合物が求められている。さらに例えばCdk6等に対する異質な阻害活性を併せ持った新たな化合物が求められている。

【0017】

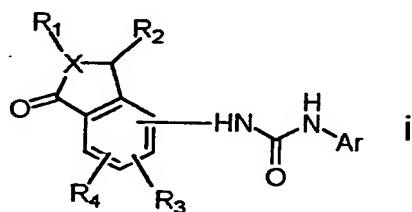
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、優れた Cdk4 阻害作用又は Cdk6 阻害作用を有する化合物を提供することを目的として、鋭意研究した結果、ピアリアルウレア骨格を有する新規な化合物が Cdk4 及び／又は Cdk6 阻害作用を発揮することを見出し、本発明を完成した。

【0018】

本発明は、一般式 [i]

【化5】



(式中、Ar は、適宜置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、X は、炭素原子又は窒素原子、R₁ は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい低級アルキル基、R₂ は、水素原子又はオキシ基を示すか、又は結合する炭素原子、R₁ 及び X と共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種もしくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい、飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員環基を形成し、R₃ 及び R₄ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す) で表される化合物又はその塩及びその用途に関するものである。

【0019】

次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

含窒素複素芳香環基とは、少なくとも 1 個の窒素原子を有する芳香環基を示し、上記窒素原子の他、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される 1 種又はそれ以上のヘテロ原子を有する芳香環基を示す。具体的には、例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミ

ダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンゾオキサゾリル基等が挙げられ、中でも例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基又はイミダゾリル基等が好ましく、特に例えばピリジル基又はピラゾリル基等が特に好ましい。

【0020】

該含窒素複素芳香環基は、適宜 1 ないし 3 個の同一又は異なる置換基を有することができる。

【0021】

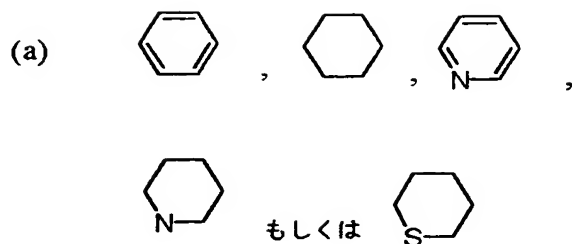
該置換基の具体例としては、例えば低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基並びに式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ [式中、 R_p は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 W は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)$ 、 SO_2NR_r 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 R_q

及び R_r は、水素原子、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基が挙げられ、中でも、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基並びに式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ [式中、 R_p は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 W は、単結合、酸素原子、 NR_q 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 又は $C(R_q)=CR_r$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基等が好ましく、特に、例えばヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、並びに式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ [式中、 R_p は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 W は、単結合、酸素原子、 NR_q 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 又は $C(R_q)=CR_r$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基等が好ましい。

【0022】

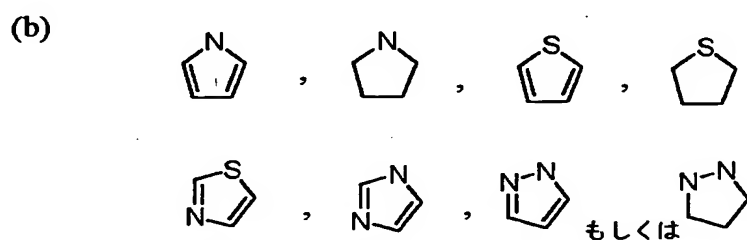
飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環基とは、炭素原子又は窒素原子と窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種もしくはそれ以上包含してもよい5員もしくは6員の環状基を示し、具体的には例えば

【化 6】



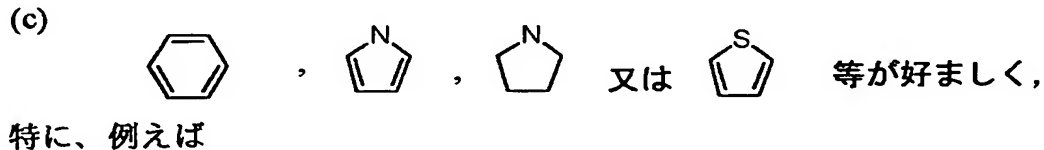
又は

【化 7】

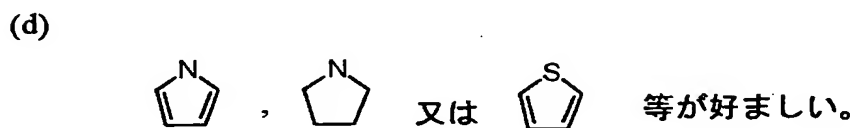


基を示し、中でも、例えば

【化 8】



【化 9】



【0023】

なお、該飽和もしくは不飽和の 5 員又は 6 員環基は、上記の含窒素複素芳香環基と同様の置換基を有することができる。

【0024】

低級アルキル基とは、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状または分岐状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも、例えばメチル基、エチル基、ブチル基等

が好適である。

【0025】

ハロゲン原子とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0026】

アリール基とは、炭素数6ないし15個よりなるアリール基を意味し、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられ、中でも例えばフェニル基等が好ましい。

【0027】

アラルキル基とは、炭素数7～15個よりなるアラルキル基を意味し、具体的には例えばベンジル基、 α -メチルベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、 α -メチル(1-ナフチル)メチル基、 α -メチル(2-ナフチル)メチル基、 α -エチル(1-ナフチル)メチル基、 α -エチル(2-ナフチル)メチル基、ジフェニルメチル基等、ジナフチルメチル基等が挙げられ、特に例えばベンジル基、 α -メチルベンジル基、フェネチル基等が好ましい。

【0028】

低級アルカノイル基とは、カルボニル基に炭素数1ないし5個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基等が挙げられ、中でも例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等が好ましい。

【0029】

ヒドロキシ低級アルキル基とは、水酸基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基を意味し、具体的には例えばヒドロキシメチル基、ジヒドロキシメチル基、トリヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、

1-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0030】

シアノ低級アルキル基とは、シアノ基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基を意味し、具体的には例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノプロピル基、2-シアノプロピル基、3-シアノプロピル基、1-シアノ-2-メチルエチル基、1-シアノブチル基、1-シアノ-2-メチルプロピル基、1-シアノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-シアノペンチル基、1-シアノ-2-メチルブチル基、1-シアノヘキシル基、1-シアノ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノシエチル基、1-シアノ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0031】

ハロ低級アルキル基とは、ハロゲン原子が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基を意味し、具体的には例えばフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、1-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、1-フルオロ-2-メチルエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基、1-クロロブチル基、1-クロロ-2-メチルプロピル基、1-クロロ-2, 2-ジメチルエチル基、1-クロロペンチル基、1-クロロ-2-メチルブチル基、1-クロロヘキシル基、1-クロロ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0032】

カルボキシ低級アルキル基とは、カルボキシ基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基を意味し、具体的には例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カ

ルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基、1-カルボキシブチル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1-カルボキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-カルボキシペンチル基、1-カルボキシ-2-メチルブチル基、1-カルボキシヘキシル基、1-カルボキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0033】

カルバモイル低級アルキル基とは、カルバモイル基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基を意味し、具体的には例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルプロピル基、3-カルバモイルプロピル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基、1-カルバモイルブチル基、1-カルバモイル-2-メチルプロピル基、1-カルバモイル-2, 2-ジメチルエチル基、1-カルバモイルペンチル基、1-カルバモイル-2-メチルブチル基、1-カルバモイルヘキシル基、1-カルバモイル-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0034】

低級アルコキシ基とは、酸素原子に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブトキシ基等が好ましい。

【0035】

低級アルコキシカルボニル基とは、カルボニル基に上記の低級アルコキシ基が置換した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカル

ボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

【0036】

低級アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記の低級アルキル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基等が好適である。

【0037】

ジ低級アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記の低級アルキル基がN, N-ジ置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジプロピルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N, N-ジイソブチルカルバモイル基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイル基、N, N-ジペンチルカルバモイル基、N, N-ジヘキシルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基等が好適である。

【0038】

低級アルキルカルバモイルオキシ基とは、酸素原子に上記の低級アルキルカルバモイル基置換した置換基を示し、例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、

N-エチルカルバモイルオキシ基、N-プロピルカルバモイルオキシ基、N-イソプロピルカルバモイルオキシ基、N-ブチルカルバモイルオキシ基、N-イソブチルカルバモイルオキシ基、N-tert-ブチルカルバモイルオキシ基、N-ペンチルカルバモイルオキシ基、N-ヘキシルカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N-ブチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

【0039】

ジ低級アルキルカルバモイル基とは、酸素原子に上記のジ低級アルキルカルバモイルが置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジプロピルカルバモイルオキシ基、N, N-ジイソプロピルカルバモイルオキシ基、N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジイソブチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジペンチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジヘキシルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、N-メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、N-メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基等が好適である。

【0040】

低級アルキルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ペンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-ブチルアミノ基等が好適である。

【0041】

ジ低級アルキルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN, N-ジ置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチル

アミノ基、N、N-ジプロピルアミノ基、N、N-ジイソプロピルアミノ基、N、N-ジブチルアミノ基、N、N-ジイソブチルアミノ基、N、N-ジtert-ブチルアミノ基、N、N-ジペンチルアミノ基、N、N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN、N-ジメチルアミノ基、N、N-ジエチルアミノ基、N、N-ジブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が好適である。

【0042】

トリ低級アルキルアンモニオ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN、N、N-三置換した置換基を示し、例えばN、N、N-トリメチルアンモニオ基、N、N、N-トリエチルアンモニオ基、N、N、N-トリプロピルアンモニオ基、N、N、N-トリイソプロピルアンモニオ基、N、N、N-トリブチルアンモニオ基、N、N、N-トリイソブチルアンモニオ基、N、N、N-トリtert-ブチルアンモニオ基、N、N、N-トリペンチルアンモニオ基、N、N、N-トリヘキシルアンモニオ基、N-エチル-N、N-ジメチルアンモニオ基、N、N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基等が挙げられ、中でも例えばN、N、N-トリメチルアンモニオ基、N、N、N-トリエチルアンモニオ基、N、N、N-トリブチルアンモニオ基、N-エチル-N、N-ジメチルアンモニオ基、N、N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基等が好適である。

【0043】

アミノ低級アルキル基とは、アミノ基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基を意味し、具体的には例えばアミノメチル基、ジアミノメチル基、トリアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、1-アミノ-2-メチルエチル基、1-アミノブチル基、1-アミノ-2-メチルプロピル基、1-アミノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-アミノシペンチル基、1-アミノ-2-メチルブチル基、1-アミノヘキシル基、1-アミノ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエ

チル基、1-アミノ-2-メチルエチル基等が好ましい。

【0044】

低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記の低級アルキルアミノ基が置換した置換基を示し、例えばN-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基、N-プロピルアミノメチル基、N-イソプロピルアミノメチル基、N-ブチルアミノメチル基、N-イソブチルアミノメチル基、N-tert-ブチルアミノメチル基、N-ペンチルアミノメチル基、N-ヘキシルアミノメチル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基、N-ブチルアミノメチル基等が好適である。

【0045】

ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記のジ低級アルキルアミノ基が置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N, N-ジプロピルアミノメチル基、N, N-ジイソプロピルアミノメチル基、N, N-ジブチルアミノメチル基、N, N-ジイソブチルアミノメチル基、N, N-ジtert-ブチルアミノメチル基、N, N-ジペンチルアミノメチル基、N, N-ジヘキシルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノメチル基、N-メチル-N-プロピルアミノメチル基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N, N-ジブチルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノメチル基、N-メチル-N-プロピルアミノメチル基等が好適である。

【0046】

トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記のトリ低級アルキルアンモニオ基が置換した置換基を示し、例えばN, N, N-トリメチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリエチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリプロピルアンモニオメチル基、N, N, N-トリイソプロピルアンモニオメチル基、N, N, N-トリブチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリイソブチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリtert-ブチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリペンチルアンモニオメチル基、N, N

、N-トリヘキシルアンモニオメチル基、N-エチル-N,N-ジメチルアンモニオメチル基、N,N-ジメチル-N-プロピルアンモニオメチル基等が挙げられ、中でも例えばN,N,N-トリメチルアンモニオメチル基、N,N,N-トリエチルアンモニオメチル基、N,N,N-トリブチルアンモニオメチル基、N-エチル-N,N-ジメチルアンモニオメチル基、N,N-ジメチル-N-プロピルアンモニオメチル基等が好適である。

【0047】

低級アルカノイルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルカノイル基が置換した置換基を示し、例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ブチリルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基等が好適である。

【0048】

低級アロイルアミノ基とは、アミノ基にアロイル基が置換した置換基を示し、例えばN-ベンゾイルアミノ基、N-ナフチルカルボニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-ベンゾイルアミノ基等が好適である。

【0049】

低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基とは、アミジノ低級アルキル基に上記の低級アルカノイル基が置換した置換基を示し、例えばN-アセチルアミジノメチル基、N-プロピオニルアミジノメチル基、N-ブチリルアミジノメチル基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミジノメチル基、N-プロピオニルアミジノメチル基等が好適である。

【0050】

低級アルキルスルホニルアミノ基とは、アミノ基に低級アルキルスルホニル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基、N-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

【0051】

低級アルコキシイミノ基とは、イミノ基に上記の低級アルコキシ基が置換した

置換基を示し、例えばメトキシイミノ基、エトキシイミノ基、プロポキシイミノ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシイミノ基、エトキシイミノ基等が好適である。

【0052】

シクロ低級アルキル基とは、炭素数3ないし6個の環状のアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、中でも例えばシクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。

【0053】

低級アルケニル基とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分岐状のアルケニル基を示し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタンジエニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも例えば1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基等が好適である。

【0054】

低級アルキニル基とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキニル基を示し、例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられ、中でも例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基等が好適である。

【0055】

芳香族複素環基とは、例えばピロリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾピラゾリル基、キノキサリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、フリル基、テトラゾリル基等が挙げられ、中でも例えばピロリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、チエニル基、フリル基等が好適である。

【0056】

脂肪族複素環基とは、単環または2もしくは3環からなる縮合環である脂肪族複素環基を示し、それらは飽和脂肪族複素環基であっても不飽和脂肪族複素環基であってもよい。

【0057】

直鎖状又は分岐状の低級アルキレン基とは、炭素数1ないし6のアルキレン基を示し、具体的には例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ジメチルメチレン基、ジエチルメチレン基等が挙げられ、中でも例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ジメチルメチレン基等が好適である。

【0058】

A_rは、含窒素複素芳香環基を示し、適宜置換基を有することができる。該含窒素芳香環基としては、例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基等が挙げられ、中でも例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基等が好適であり、特に例えばピリジル基、ピラゾリル基等が好適である。またA_rは、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有することができる。該置換基の具体例としては、例えば低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低

級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基並びに式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ [式中、 R_p は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 W は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基が挙げられ、中でも、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基並びに式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ [式中、 R_p は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 W は、単結合、酸素原子、 NR_q 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 又は $C(R_q)=CR_r$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基等が好ましく、特に、例えばヒドロキシ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、並びに式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ [式中、 R_p は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 W は、単結合、酸素原子、 NR_q 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 又は $C(R_q)=CR_r$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)]

す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基等が好ましい。

【0059】

R_1 は、水素原子又は低級アルキル基を示す。該低級アルキル基は、Ar上の置換基と同様の置換基を適宜有することができる。

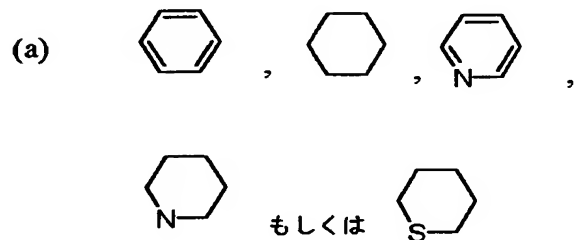
【0060】

R_2 は、水素原子又はオキシ基を示すか、又は結合する炭素原子、 R_1 及びXと共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種もしくはそれ以上包含してもよい飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環基を形成する。なお、一般式[i]の化合物が2環性の縮合環基を形成するときの1例として、例えば R_2 がオキシ基となる場合が挙げられる。

【0061】

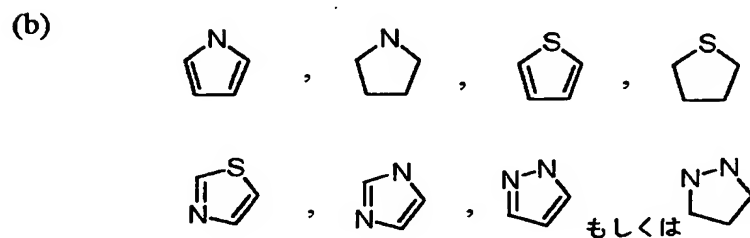
該飽和もしくは不飽和の5員又は6員環基とは、炭素原子又は窒素原子と窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種もしくはそれ以上包含してもよい5員もしくは6員の環状基を示し、具体的には例えば

【化10】



又は

【化11】



基を示し、中でも、例えば

【化 1 2】

(c)



,



,



又は



等が好ましく,

特に、例えば

【化 1 3】

(d)



,



又は



等が好ましい。

【0 0 6 2】

なお、該飽和もしくは不飽和の 5 員又は 6 員環基は、上記の含窒素複素芳香環基と同様の置換基を有することができる。

【0 0 6 3】

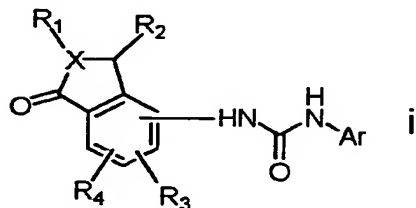
R_3 及び R_4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基又は低級アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基を示す。該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、 Ar 上の置換基と同様の置換基を適宜有することができる。

【0 0 6 4】

次に、本発明の一般式 [i] の化合物について説明する。

一般式 [i]

【化 1 4】



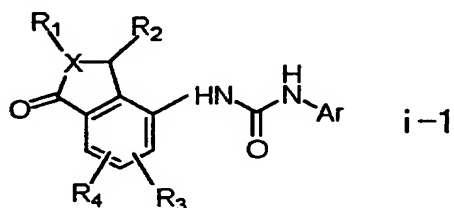
(式中、 Ar は、適宜置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、 X は、炭素原子又は窒素原子、 R_1 は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい低級アルキル基、 R_2 は、水素原子又はオキシ基を示すか、又は結合する炭素原子、 R_1 及び X と共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種もしくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい、飽和もしくは

不飽和の5員もしくは6員環基を形成し、 R_3 及び R_4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基を示す)の化合物中、 R_3 、 R_4 及び $-HNCONH-Ar$ は、ベンゼン環部分であれば、何れの置換位置においても置換することができる。

【0065】

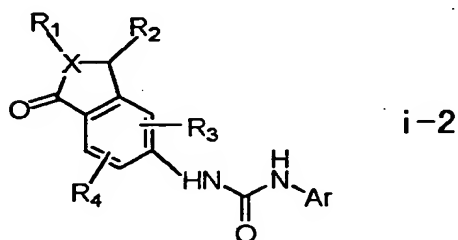
従って、一般式 [i] の化合物は、一般式 [i-1]

【化15】



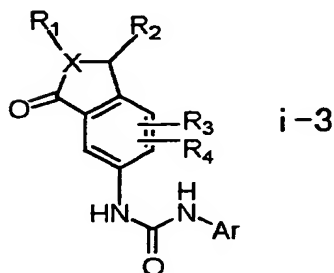
(式中、 Ar 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、前記の意味を有する)の化合物、一般式 [i-2]

【化16】



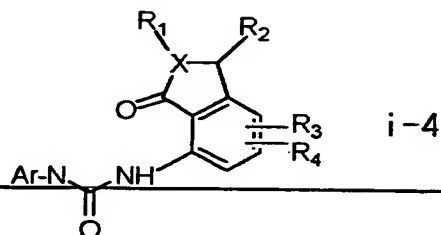
(式中、 Ar 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、前記の意味を有する)の化合物、一般式 [i-3]

【化17】



(式中、Ar、X、R₁、R₂、R₃及びR₄は、前記の意味を有する)の化合物及び一般式 [i-4]

【化18】



(式中、Ar、X、R₁、R₂、R₃及びR₄は、前記の意味を有する)の化合物から構成され、これらの化合物の中で、一般式 [i-1] の化合物が好適である。

【0066】

一般式 [i] の化合物の医薬として許容される塩としては、医薬上許容される慣用的なものを意味し、置換基として存在する場合の、カルボキシル基または側鎖上の塩基または酸性残基における塩類を挙げることができる。

【0067】

該カルボキシル基または酸性残基における塩基性付加塩としては、例えばアルカリ金属である例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩の他；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩；ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；例えばジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；例えばピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；例えばテトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

【0068】

側鎖上の塩基における酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リ

ん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等が挙げられる。

【0069】

一般式 [i] の化合物の医薬として許容される無毒性エステルとしては、該カルボキシル基における医薬上許容される慣用的なものを意味する。

【0070】

次に、本発明の一般式 [i] の化合物の製造方法について説明する。

【0071】

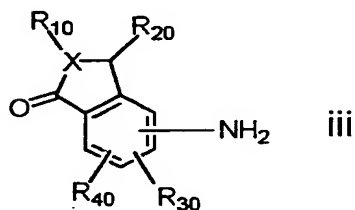
一般式 [i] の化合物は、以下の製造法 A、製造法 B 又は製造法 C により製造することができる。

【0072】

製造法 A

一般式 [iii]

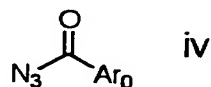
【化 19】



(式中、X は、炭素原子又は窒素原子、 R_{10} は、水素原子又は適宜、保護された置換基を有してもよい低級アルキル基、 R_{20} は、水素原子又はオキシ基を示すか、又は結合する炭素原子、 R_{10} 及び X と共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種もしくはそれ以上包含してもよく適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員環基を形成し、 R_{30} 及び R_{40} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基又は適宜、保護された置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基を

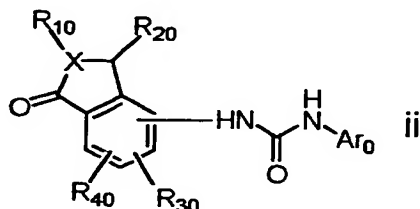
示す) で表される化合物と一般式 [i v]

【化 20】



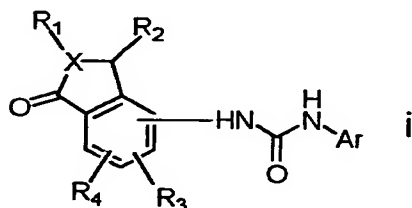
(式中、 Ar_0 は、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示す) で表される化合物とを反応させ、一般式 [i i]

【化 21】



(式中、 Ar_0 、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物とし、適宜保護基を除去することにより、一般式 [i]

【化 22】



(式中、 Ar は、適宜置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、 X は、炭素原子又は窒素原子、 R_1 は、水素原子又は適宜置換基を有してもよい低級アルキル基、 R_2 は、水素原子又はオキシ基を示すか、又は結合する炭素原子、 R_1 及び X と共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種もしくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい、飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員環基を形成し、 R_3 及び R_4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基を示す) の化合物を製造することができる。

【0073】

一般式 [i i i] の化合物と一般式 [i v] の化合物との反応は、一般式 [i

i i] の化合物 1 モルに対して、一般式 [i v] の化合物を 1 モル用いて行われる。

【0074】

反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、またはそれらの混合溶媒等不活性溶媒中で行われる。

【0075】

反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20～100℃である。

【0076】

反応時間は、通常、20分～24時間、好ましくは1時間～4時間で完結するが、適宜増減することができる。

【0077】

なお、一般式 [i i i] の化合物及び一般式 [i v] の化合物において例えば水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基又は当該官能基を含む例えば低級ヒドロキシアルキル基、低級アミノアルキル基、低級カルボキシアルキル基等の置換基が存在する場合、当該水酸基、アミノ基、カルボキシル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アミノアルキル基、低級カルボキシアルキル基等の置換基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基、カルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行を行うことが好ましい。反応終了後に得られた一般式 [i i] の化合物の当該保護基を除去することにより、一般式 [i] の化合物を製造することができる。

【0078】

水酸基の保護基としては、例えばtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にtert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

【0079】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えばエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジロキシカルボニル基、p-ニトロベンジロキシカルボニル基等のアラルキロキシカルボニル基等が挙げられ、特にp-ニトロベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基等が好ましい。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、ベンジル基等が好ましい。

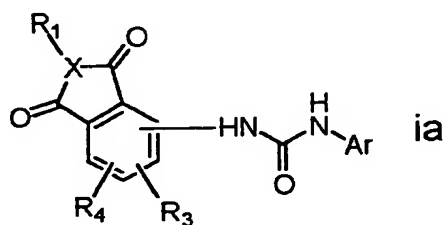
【0080】

保護基の除去はその種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

【0081】

一般式 [i] の化合物が2環性の縮合環基を形成するときの1例に挙げられる例えばR₂がオキソ基となる化合物、即ち一般式 [ia]

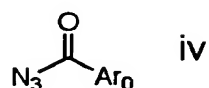
【化23】



(式中、Ar、X、R₁、R₃及びR₄は、前記の意味を有する) の化合物は、

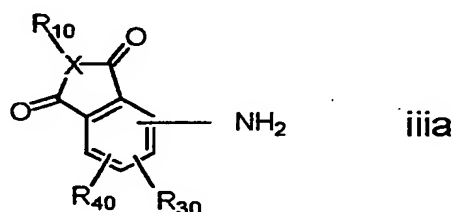
一般式 [i v]

【化 2 4】



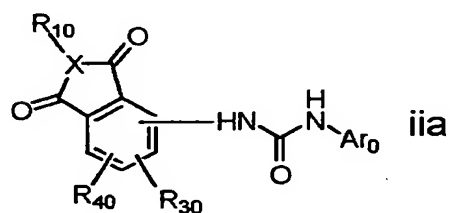
(式中、 Ar_0 は、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示す) で表される化合物と一般式 [i i i a]

【化 2 5】



(式中、 X 、 R_{10} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物とを反応させて、一般式 [i i a]

【化 2 6】



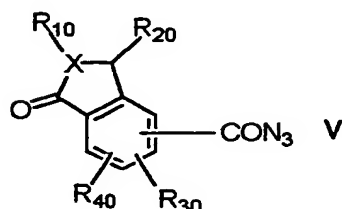
(式中、 Ar_0 、 X 、 R_{10} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物とし、適宜保護基を除去することにより製造することができる。各工程の反応条件は、製造法Aと同様に行うことができる。

【0082】

製造法B

一般式 [v]

【化 2 7】



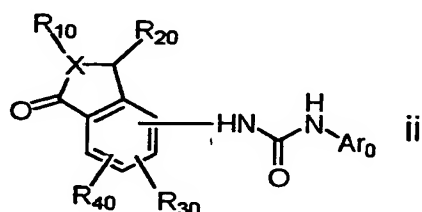
(式中、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する)で表される化合物と一般式 [v i]

【化 28】



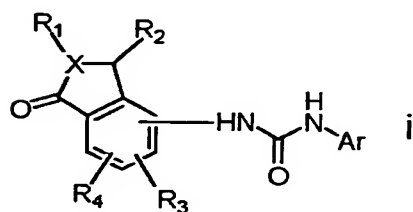
(式中、 Ar_0 は、前記の意味を有する)で表される化合物とを反応させ、一般式 [i i]

【化 29】



(式中、 Ar_0 、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する)の化合物とし、適宜保護基を除去することにより、一般式 [i]

【化 30】



(式中、 Ar 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、前記の意味を有する)の化合物を製造することができる。

【0083】

本製造法は、製造法Aの方法と同様に行うことができる。

【0084】

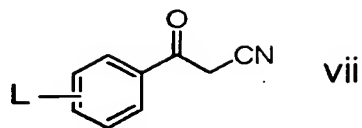
製造法C

本製造法は、一般式 [i] において、 Ar がピラゾリル基である化合物の製造方法である。

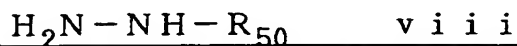
【0085】

即ち、一般式 [v i i]

【化 3 1】

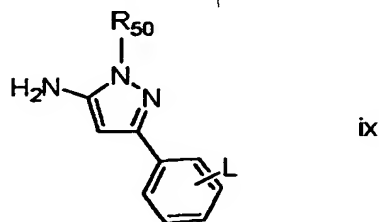


(式中、Lは、脱離基を示す) の化合物と一般式 [viii]



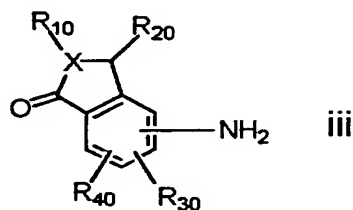
(式中、 R_{50} は、水素原子又はアミノ基の保護基を示す) の化合物を反応させて、一般式 [ix]

【化 3 2】



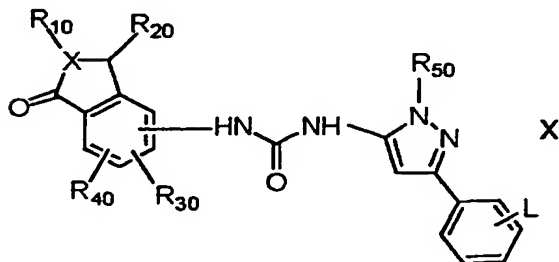
(式中、 R_{50} 及びLは、前記の意味を有する) の化合物とし、該化合物、一般式 [iii]

【化 3 3】



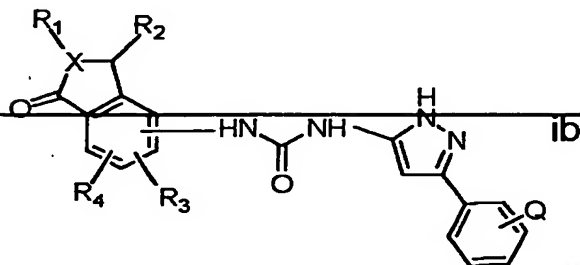
(式中、 Ar_0 、X、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物及びギ酸エステルの反応性誘導体を、適宜塩基の存在下に反応させて、一般式 [x]

【化 3 4】



(式中、 Ar_0 、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び L は、前記の意味を有する)の化合物とした後、脱離基 L の変換反応及び／又は保護基を除去することにより、一般式 [ib]

【化35】



(式中、 Q は、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基並びに式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ [式中、 R_p は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 W は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ (ここにおいて、 R_q 及び R_r は、水素原子

、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基を示し、 Ar 、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、前記の意味を有する) を製造することができる。

【0086】

一般式 [v i i] の化合物と一般式 [v i i i] の化合物とを反応させて、一般式 [i x] の化合物を製造する反応は、一般式 [v i i] の化合物 1 モルに対し、一般式 [v i i i] の化合物 1 モルないし過剰モル、好ましくは 2～3 モルを例えばエタノール、ブタノール等のアルコール中で反応させることにより行うことができる。用いる一般式 [v i i i] の化合物が酸との塩である場合、例えばトリエチルアミン等の塩基を一般式 [v i i i] の化合物 1 モルに対し 2～5 モル、好ましくは 2～3 モルの存在下、一般式 [v i i i] の化合物の遊離体を生成させることが好ましい。

【0087】

反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 50℃～150℃であり、反応時間は、通常、1時間～48時間、好ましくは 2時間～24時間である。

【0088】

一般式 [i x] の化合物、一般式 [i i i] の化合物及びギ酸エステルの反応性誘導体を、適宜塩基の存在下に反応させて、一般式 [x] の化合物を製造する反応は、一般式 [i x] の化合物 1 モルに対し、一般式 [i i i] の化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モルを用いる。ギ酸エステルの反応性誘導体は、一般式 [i x] の化合物 1 モルに対し 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モルを、塩基はギ酸エステルの反応性誘導体に対し、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モルを用いる。なお、ギ酸エステルの反応性誘導体とは、アミドカルボン酸エステルを生成しうるものであれば、特に限定されないが、具体的には例えばクロロギ酸 p-ニトロフェニル、クロロギ酸メチル等が挙げられる。

【0089】

反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒、またはその混合溶媒等が挙げられる。

【0090】

反応温度は、一般式 [i x] の化合物とギ酸エステルの反応性誘導体との反応では、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃～50℃であり、反応時間は、通常、30分間～24時間、好ましくは1時間～24時間である。この反応が完結した後、一般式 [i i i] の化合物と反応させる段階においては、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは50℃～100℃である。

【0091】

さらに一般式 [x] の化合物に金属錯体を触媒としてカルボキシル基を導入し、常法に従って例えばアミド体、エステル体等に誘導化した後、必要に応じて水酸基、アミノ基およびカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 [i b] の化合物を製造することができる。

【0092】

また、一般式 [x] の化合物は、一般式 [i x] の化合物、一般式 [i i i] の化合物及びギ酸エステルの反応性誘導体を使用する方法に代えて、例えば一般式 [i i i] の化合物を活性炭存在下においてジホスゲンと反応させイソシアネートとした後、一般式 [i x] の化合物と反応させることによっても製造することができる。

【0093】

反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては例えばテトラヒドロフラン等が挙げられる。

【0094】

反応に用いる各試薬の量は、一般式 [i i i] の化合物1モルに対し、ジホス

ゲンを1モルないし過剰モル、好ましくは1モルであり、活性炭は5g、一般式 [ix] の化合物は1モルないし過剰モル、好ましくは1モルである。

【0095】

反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは30℃～100℃である。

【0096】

反応時間は、通常、30分～24時間、好ましくは30分～6時間である。

【0097】

一般式 [x] の化合物の脱離基Lを変換する工程は、パラジウム錯体を触媒として、ホスフィン配位子及び塩基の存在下、一般式 [x] の化合物と一酸化炭素とを例えばメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中で反応させて、一般式 [x] のエステルを生成した後、塩基性条件下で当該エステルを加水分解する方法が適用できる。

【0098】

反応に用いる各試薬の量は、一般式 [x] の化合物1モルに対し、例えば酢酸パラジウム等のパラジウム錯体及び例えば1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等のホスフィン配位子をそれぞれ5～50重量%、好ましくは10～20重量%を用い、また例えば炭酸水素ナトリウム等の塩基は一般式 [x] の化合物1モルに対し、2モル～10モル、好ましくは2モル～3モル用いる。

【0099】

反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは50℃～100℃であり、反応時間は、通常、30分間～24時間、好ましくは5時間～24時間である。

【0100】

このようにして製造されたカルボン酸をさらに変換する方法は、後述するArの置換基の変換方法と同様に行うことができる。

【0101】

反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基およびカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせるにより、一般式

[i b] の化合物を製造することができる。

【 0 1 0 2 】

保護基の除去方法は当該保護基の種類および目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法またはそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【 0 1 0 3 】

次に、一般式 [i] の化合物の A r 上の置換基の変換方法を説明する。

【 0 1 0 4 】

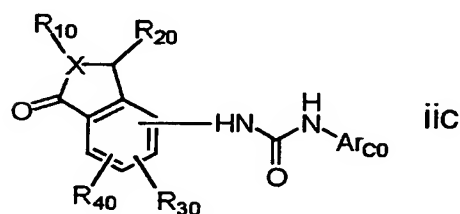
A r は、前述したように、各種の置換基を有することができる。製造法 A 及び製造法 B に示すように、当初の原料化合物に所望の置換基を導入したものを使用すれば、所望の化合物を製造することができる。しかしながら、反応性、収率等を向上させるため、例えば Y - O R₆ (ここにおいて、R₆ は、水酸基の保護基、Y は単結合、適宜保護された置換基を有していてもよい、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基、アリール基、芳香族複素環基、脂肪族複素環基又はアラルキル基を示す) 等の官能基が置換した A r を有する一般式 [i i] の化合物を製造した後、更に官能基の変換反応を行ったり (製造法 i)、或いは一般式 [i i] の化合物のウレア部分を保護し、次いで所望の置換基を導入するため、例えば以下の製造法 i i ないし製造法 v に示すように各種変換反応を行うことができる。

【 0 1 0 5 】

製造法 i

本製造法は、当該ウレア部分を保護せずに変換を行う方法である。各種の変換方法は、例えば一般式 [i i c]

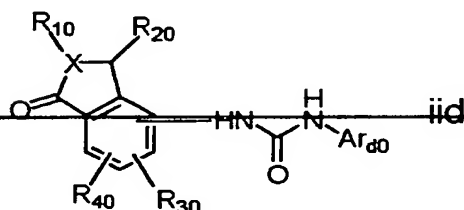
【 化 3 6 】



(式中、A r_{C0} は、置換基：- Y - O R₆ (ここにおいて、R₆ 及び Y は前記の意

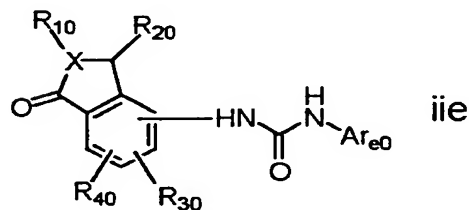
味を有する)を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する)の化合物を出発物質として、一般式 [i i d]

【化 37】



(式中、 Ar_{d0} は、置換基： $-Y-OH$ (ここにおいて、 Y は前記の意味を有する)を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する)の化合物として、一般式 [i i d] の化合物を有機合成化学においてよく知られた、アルコールをアミンへ変換する各種の合成方法を利用して、一般式 [i i e]

【化 38】



(式中、 Ar_{e0} は、置換基： $-Y-NH_2$ (ここにおいて、 Y は前記の意味を有する)を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する)の化合物とする等が挙げられる。

【0106】

水酸基の保護基の除去法は当該保護基の種類および目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法またはそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0107】

アルコールをアミンへ変換する各種の合成方法および反応条件としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィンおよびフタルイ

ミド（またはジフェニルリン酸アジド）を用いる、いわゆる光延反応を行うか、またはトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤でスルホニル化し、次いで塩基の存在下、フタルイミド（またはアジ化ナトリウム）を作用させた後、得られたフタルイミド体（またはアジド体）をヒドラジンで処理（または還元）する方法等が好ましい。

【0108】

上記反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、前記光延反応では、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が、またスルホニル化及びフタルイミド（またはアジ化ナトリウム）を作用させる反応においては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0109】

また、ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が、さらにアジド体の還元反応において水素化金属錯体を用いる場合、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類を、トリフェニルホスフィン等でホスフィン還元を行う場合、例えば含水テトラヒドロフラン等を、接触還元による還元では、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等を使用することが好ましい。

【0110】

使用される試薬の量は、例えば前記光延反応では、一般式 [i i d] の化合物 1 モルに対し、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（またはジフェニルリン酸アジド）がそれぞれ 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～5 モルである。また、スルホニル化後、フタルイミド（またはアジ化ナトリウム）を反応させる反応では、一般式 [i i d] の化合物 1 モルに対し、スルホニル化剤が 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モルであり、この際使用される塩基はスルホニル化剤に対し、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モルである。次段階のフタルイミド（またはアジ化ナトリウム）を反応させる反応では、スルホニル化剤 1 モルに対し、フタルイミドおよび塩基

またはアジ化ナトリウムを1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モル使用する。ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、フタルイミド体1モルに対し、ヒドラジンが1モルないし過剰モル、好ましくは1～10モルであり、アジド体の水素化金属錯体またはトリフェニルホスフィンによる還元反応では、アジド体1モルに対し、還元剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1～2モルである。

【0111】

前記光延反応では、反応温度は、通常、 -70°C ～ 100°C 、好ましくは 20°C ～ 50°C であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応の場合、反応温度は、通常、 0°C ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 20°C ～ 100°C であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。アジド体を還元してアミン体へ変換する反応では、還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、反応温度は、通常、 -70°C ～ 150°C 、好ましくは -20°C ～ 50°C であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～10時間であり、また還元剤としてトリフェニルホスフィンを用いる場合、反応温度は、通常、 20°C ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 30°C ～ 100°C であり、反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。接触還元による還元の場合、反応温度は、通常、 0°C ～ 100°C 、好ましくは 20°C ～ 50°C であり、反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは10分間～24時間である。

【0112】

反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基およびカルボキシ基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 [i i e] の化合物を製造することができる。

【0113】

このようにして得られた一般式 [i i c] の化合物、一般式 [i i d] の化合物及び一般式 [i i e] の化合物は、適宜保護基を除去することにより、一般式 [i] の化合物を製造することができる。なお、保護基の除去方法は当該

保護基の種類および目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法またはそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

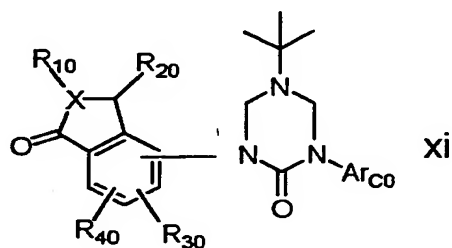
【0114】

製造法 i i

本製造法は、当該ウレア部分を保護した後、変換を行う方法である。

一般式 [x i]

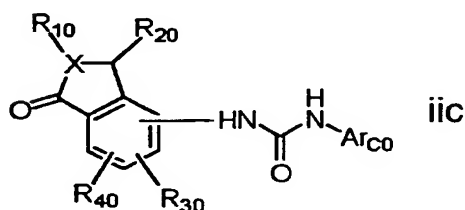
【化 3 9】



(式中、 Ar_{C0} 、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する)の化合物は、

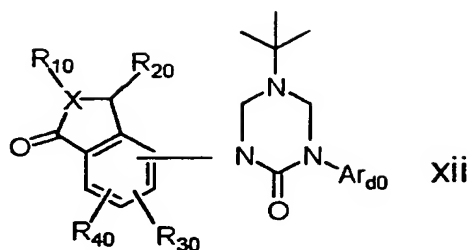
一般式 [i i c]

【化 4 0】



(式中、 Ar_{C0} は、置換基： $-Y-OR_6$ (ここにおいて、 R_6 及び Y は前記の意味を有する)を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する)の化合物をtert-ブチルアミン及びパラホルムアルデヒドから調整したイミン中で攪拌することにより製造し、本変換反応の原料化合物とすることができ、さらに一般式 [x i] の化合物の水酸基の保護基を除去することにより、一般式 [x i i]

【化 4 1】



(式中、Ar_{d0}は、置換基：Y-OH（ここにおいて、Yは、前記の意味を有する）を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、X、R₁₀、R₂₀、R₃₀及びR₄₀は、前記の意味を有する）の化合物を製造することができる。

【0115】

一般式[xi]の化合物を製造する反応は、一般式[iic]の化合物1モルに対し、tert-ブチルアミン及びパラホルムアルデヒドから調製したイミンを3～51、好ましくは41を用いて行う。

【0116】

上記反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

【0117】

反応温度は、通常、50℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは80℃～150℃であり、反応時間は、通常、12時間～72時間、好ましくは24時間～72時間である。必要に応じて、反応を促進させるために例えば硫酸等の鉱酸を1滴加えてもよい。

【0118】

一般式[xii]の化合物は、一般式[xi]の化合物の化合物を用いて、前記製造法iの一般式[iic]の化合物から[iid]の化合物を製造する工程の方法に準じて行うことができる。

【0119】

一般式[xii]の化合物は、一般式[i]の化合物を製造するための鍵中間体であり、例えば以下の製造法iiiないし製造法vに示すように、一般式[x

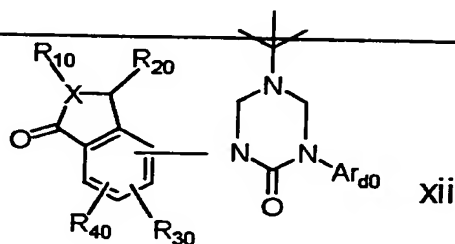
i i] の化合物又はその誘導体を用いて、誘導化を行うことができる。

【0120】

製造法 i i i

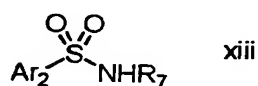
一般式 [x i i]

【化 4 2】



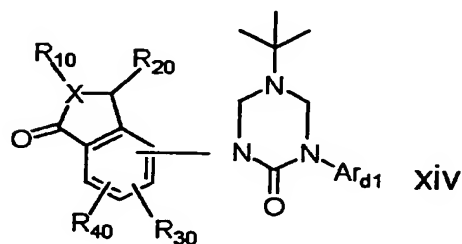
(式中、 Ar_{d0} 、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物と一般式 [x i i i]

【化 4 3】



[式中、 Ar_2 は1ないし2個のニトロ基により置換されたフェニル基、 R_7 は1ないし3個のメトキシ基により置換されたベンジル基を意味する] で表される化合物と反応させることにより、一般式 [x i v]

【化 4 4】



(式中、 Ar_{d1} は、置換基： $Y-N(R_7)SO_2Ar_2$ (ここにおいて、 Y 、 R_7 、 Ar_2 は、前記の意味を有する) を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) を製造することができる。

【0121】

反応は、一般式 $[x\ i\ i]$ の化合物 1 モルに対して、一般式 $[x\ i\ i\ i]$ の化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モル用いて、光延反応の常法に従って行われる。例えばジエチルアゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸のジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類により一般式 $[x\ i\ i]$ の化合物を活性化し、一般式 $[x\ i\ i\ i]$ の化合物と反応させることにより、一般式 $[x\ i\ v]$ の化合物を得ることができる。

【0122】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0123】

使用される試薬の量は、一般式 $[x\ i\ i]$ の化合物 1 モルに対して、例えばジエチルアゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸のジエステルと例えばトリフェニルホスフィン等のホスフィン類をそれぞれ 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 モル～3 モルである。

【0124】

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 20℃～40℃である。

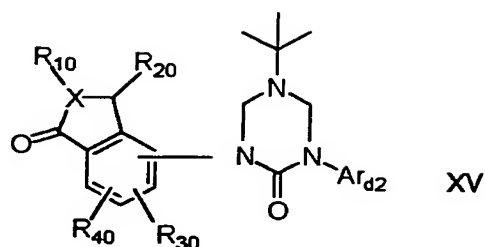
【0125】

反応時間は、通常、1 時間～24 時間、好ましくは 2 時間～24 時間である。

【0126】

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 $[x\ i\ v]$ で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 $[x\ i\ v]$ で表される化合物を、常法に従って精製し、一般式 $[x\ i\ v]$ の化合物を得ることができる。一般式 $[x\ i\ v]$ の化合物から一般式 $[x\ v]$

【化 4 5】

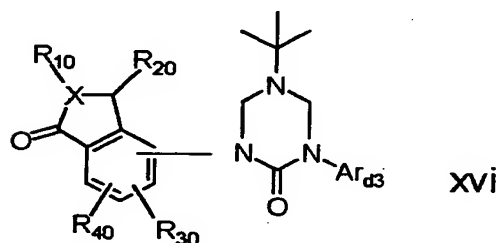


(式中、 Ar_{d2} は、置換基： $Y-NHSO_2Ar_2$ (ここにおいて、 Y 、 Ar_2 は、前記の意味を有する) を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物を生成する反応は、アミノ基の保護基の1種であるアラルキル基の通常の除去方法、例えば前記文献記載の方法に従って行われる。

【0127】

一般式 [x v] の化合物から一般式 [x v i]

【化 4 6】

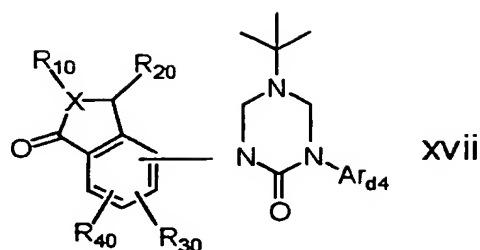


(式中、 Ar_{d3} は、置換基： $Y-N(R_q)SO_2Ar_2$ (ここにおいて、 R_q 、 Y 、 Ar_2 は、前記の意味を有する) を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物を生成する反応は、一般式 [x v] の化合物1モルに対し、 R_q-OH (ここにおいて、 R_q は前記の意味を有する) を1モルないし過剰モル、好ましくは1～3モル用いて、一般式 [x i i] の化合物と一般式 [x i i i] の化合物との反応と同様な方法で行うことができ、従って、反応条件等も同様な条件を適用できる。

【0128】

一般式 [x v i] の化合物から一般式 [x v i i]

【化 47】



(式中、 Ar_{d4} は、置換基： $Y-NHR_q$ (ここにおいて、 R_q 、 Y は、前記の意味を有する) を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物を生成する反応は、例えばアリールスルホンアミドの加水分解の常法に従って、例えばチオフェノール、炭酸ナトリウム等を使用して、不活性溶媒中で作用させることにより行うことができる。当該不活性溶媒としては例えばジメチルホルムアミド等が好ましい。

【0129】

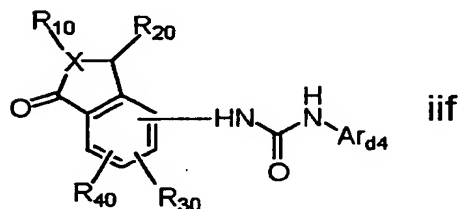
反応温度は、通常、 20°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 20°C ～ 80°C である。

【0130】

反応時間は、通常、2時間～48時間、好ましくは2時間～24時間である。

一般式 [xvii] の化合物から一般式 [iif]

【化 48】



(式中、 Ar_{d4} は、置換基： $Y-NHR_q$ (ここにおいて、 R_q 、 Y は、前記の意味を有する) を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する) の化合物を生成する反応は、一般式 [xvii] の化合物に適当な酸、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸等を作用させて行うことができる。必要であれば、テトラヒ

ドロフラン、クロロホルム等の不活性溶媒と酸とを混合して反応を行うことができる。

【0131】

本製造法の各工程における化合物中に保護基が存在する場合、それぞれ上記工程の適当な段階において、これらの保護基の除去を行い、最終的にすべての保護基を除去することにより、一般式 [i] の化合物を製造することができる。

【0132】

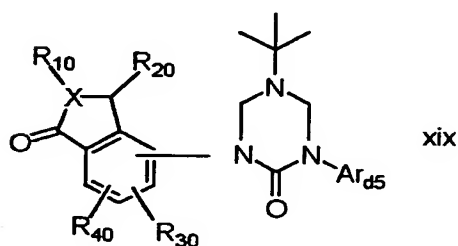
保護基の除去方法は当該保護基の種類および目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法またはそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0133】

製造法 iv

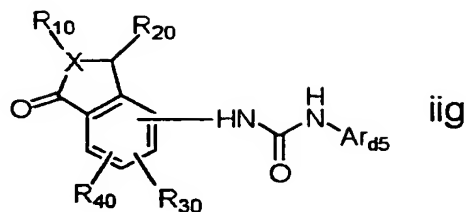
本製造法は、製造法 iii で製造した一般式 [xvii] の化合物を使用して、一般式 [xix]

【化 49】



(式中、Ar_{d5}は、置換基：Y-NR_q-Z-R_p（ここにおいて、Zは、カルボニル基またはスルホニル基、R_p、R_q、Y、Ar₂は、前記の意味を有する）を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、X、R₁₀、R₂₀、R₃₀及びR₄₀は、前記の意味を有する）の化合物とし、次いで一般式 [iig]

【化 50】



(式中、 Ar_{d5} は、置換基： $Y-NR_q-Z-R_p$ （ここにおいて、 Y 、 Ar_2 、 R_p 、 R_q 及び Z は、前記の意味を有する）を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する）を製造するものである。

【0134】

一般式 [xvii] の化合物から一般式 [xix] を製造する反応は、一般式 [xvii] の化合物と一般式 [xviii] R_p-Z-OH [R_p 及び Z は前記の意味を有する] で表されるカルボン酸、スルホン酸、又はそれらの反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。一般式 [xviii] のカルボン酸又はスルホン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

【0135】

一般式 [xviii] のカルボン酸を用いる場合には、 N 、 N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-クロロ1,3-ジメチルイミダゾリルクロリド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

【0136】

一般式 [xvii] 化合物と一般式 [xviii] の化合物との反応は、一般式 [xvii] の化合物1モルに対して、一般式 [xviii] の化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モル用いて行われる。

【0137】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水

素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0138】

反応温度は、通常、 -20°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 0°C ～ 50°C である。

【0139】

反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。

【0140】

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことができる。当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、または例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行うことが好ましい。

【0141】

当該塩基の使用量は、一般式 [xviii] の化合物1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

【0142】

一般式 [xviii] の酸ハロゲン化物は、一般式 [xviii] のカルボン酸又はスルホン酸を定法に従って、ハロゲン化剤と反応させることによって得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、オキザリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

【0143】

一般式 [xviii] のカルボン酸の混合酸無水物は、一般式 [xviii] のカルボン酸を定法に従って、例えばクロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル；アセチルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

【0144】

一般式 [x v i i i] のカルボン酸の活性エステルは、一般式 [x v i i i] のカルボン酸を定法に従って、例えばN、N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

【0145】

一般式 [x v i i i] のカルボン酸の活性アミドは、一般式 [x v i i i] のカルボン酸を定法に従って、例えば1, 1' -カルボニルジイミダゾール、1, 1' -カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

【0146】

このようにして得られた一般式 [x i x] の化合物から適宜保護基を除去して、一般式 [i i g] の化合物を得、更に保護基を除去することにより、一般式 [i] の化合物を製造することができる。

【0147】

一般式 [x i x] の化合物に適当な酸、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸を作用させて一般式 [i i g] の化合物を製造することができる。必要であれば、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム等の不活性溶媒と酸とを混合して反応を行うことができる。

【0148】

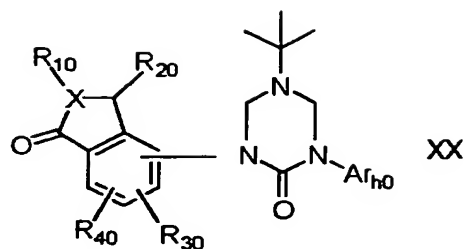
また、一般式 [i i g] の化合物は、本製造法の方法に準じて、製造法 i の一般式 [i i f] の化合物を原料として製造することができる。

【0149】

製造法 v

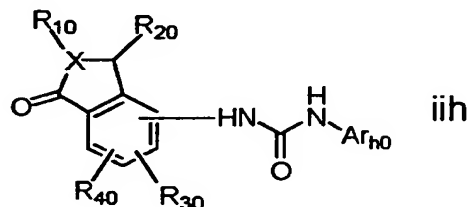
本製造法は、一般式 [x i i] の化合物を使用して、一般式 [x x]

【化 5 1】



(式中、 Ar_{h0} は、置換基： $Y-OR_p$ （ここにおいて、 R_p 及び Y は、前記の意味を有する）を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する）の化合物とし、次いで一般式 [iih]

【化 5 2】



(式中、 Ar_{h0} は、置換基： $Y-O-R_p$ （ここにおいて、 R_p 及び Y は、前記の意味を有する）を有し、適宜、保護された置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基を示し、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する）を製造するものである、。

【0150】

一般式 [xii] の化合物を使用して一般式 [xx] の化合物を製造する方法は、アルコールをエーテルへ変換する各種の合成方法および反応条件が利用できる。例えばアリールエーテルの合成には、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィンを用いてアリールアルコールと反応を行う、いわゆる光延反応を行うのが好ましい。また、アルキルエーテルの合成方法としては、例えば塩基の存在下、一般式 [xxi] R_p-OH (式中、 R_p は、前記の意味を有する) のアルコールから得られるハロゲン化物 (市販の試薬が入手できる場合は市販の試薬) 又はスルホン酸エステル、例えばメタンスルホン酸エステルを反応させる方法が、さらにアルキルエーテルおよびアリールエーテルの合成方法として

は、例えば一般式 $[xii]$ の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式 $[xxi] R_p-OH$ のアルコールと反応させる方法等が挙げられる。該アルコールから該ハロゲン化物への変換は、通常の方法、例えば四臭化炭素、トリフェニルホスフィン、四塩化炭素等の不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。また、スルホン酸エステル、例えばメタンスルホン酸エステルは、メタンスルホニルクロリドとトリエチルアミン等の塩基を酢酸エチル等の不活性溶媒中で反応を行うことにより得ることができる。

【0151】

こうして得られた一般式 $[xx]$ の化合物を必要に応じて水酸基、アミノ基およびカルボキシ基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 $[iih]$ の化合物を製造することができる。

【0152】

上記反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、前記光延反応では、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が、ハロゲン化においては、例えば四塩化炭素、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またスルホニル化においては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

【0153】

使用される試薬の量は、例えば前記光延反応では、一般式 $[xii]$ の化合物 1 モルに対し、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィンおよびアリアルアルコールがそれぞれ 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～5 モルである。また、一般式 $[xxi]$ のアルコールをハロゲン化後、一般式 $[xii]$ の化合物を反応させる反応では、一般式 $[xxi]$ のアルコール 1 モルに対し、ハロゲン化剤が 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モルであり、次段階の一般式 $[xii]$ の化合物を反応させる反応では、一般式 $[xii]$ の化合物 1 モルに対し、ハロゲン化物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～5 モル、また塩基をハロゲン化物 1 モルに対し、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1

～5モル使用する。さらに一般式 $[xxi]$ のアルコールをスルホン酸エステルへ変換した後、一般式 $[xii]$ の化合物を反応させる反応では、一般式 $[xxi]$ のアルコール1モルに対し、スルホニル化剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1～3モル、また塩基をスルホニル化剤1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モル使用であり、次段階の一般式 $[xii]$ の化合物を反応させる反応では、一般式 $[xii]$ の化合物1モルに対し、スルホン酸エステルを1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モル、また塩基をスルホン酸エステル1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モル使用する。

【0154】

一般式 $[xii]$ の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式 $[xxi]$ のアルコールと反応させる場合も、上記に従って行うことができる。

【0155】

前記光延反応では、反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。一般式 $[xxi]$ のアルコールをハロゲン化後、一般式 $[xii]$ の化合物を反応させる反応では、反応温度は、通常、 0°C ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは $20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。一般式 $[xxi]$ のアルコールをスルホン酸エステルへ変換した後、一般式 $[xii]$ の化合物を反応させる反応では、反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～10時間である。なお、一般式 $[xii]$ の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式 $[xxi]$ のアルコールと反応させる場合も、上記に従って行うことができる。

【0156】

反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基およびカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 $[iih]$ の化合物を製造することができ、更に全ての保護基を除去することに

より、一般式 [i] の化合物を製造することができる。

【0157】

保護基の除去方法は当該保護基の種類および目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法またはそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

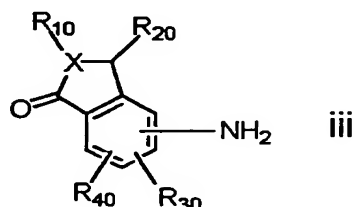
【0158】

次に、本発明の原料化合物の製造方法について説明する。

【0159】

製造法 A で使用する一般式 [iii]

【化 5 3】



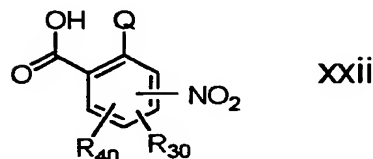
(式中、X、R₁₀、R₂₀、R₃₀及びR₄₀は、前記の意味を有する) の化合物は、以下の製造法 vi で製造することができる。

【0160】

製造法 vi

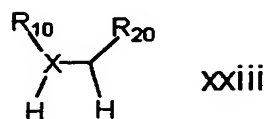
一般式 [xxii]

【化 5 4】



[式中、Qは、ハロゲン原子を示し、R₃₀及びR₄₀は前記の意味を有する] で表されるカルボン酸を活性誘導体に導き、該活性誘導体と一般式 [xxiii]

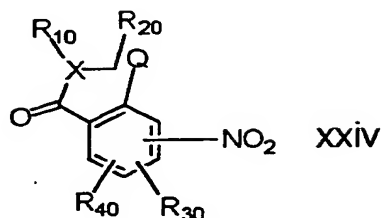
【化 5 5】



(式中、X、R₁₀及びR₂₀は、前記の意味を有する) の化合物と反応し、

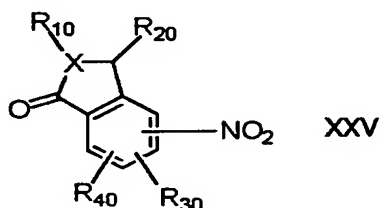
般式 [x x i v]

【化 5 6】



(式中、X、R₁₀、R₂₀、R₃₀及びR₄₀は、前記の意味を有する)の化合物とした後、パラジウム錯体を触媒として用いて、この化合物を分子内閉環反応に付すことにより、一般式 [x x v]

【化 5 7】



(式中、X、R₁₀、R₂₀、R₃₀及びR₄₀は、前記の意味を有する)の化合物とし、次いで還元剤を作用させることにより製造することができる。

【0161】

一般式 [x x i i] のカルボン酸の活性誘導体と一般式 [x x i i i] の化合物との反応は、前記製造法 i v で一般式 [x v i i] の化合物から一般式 [x i x] の化合物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、従って反応条件等も同様な条件が適用できる。

【0162】

一般式 [x x i v] の化合物から一般式 [x x v] の化合物を製造する反応は、一般式 [x x i v] の化合物 1 モルに対し、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム錯体を 5～50 重量%、好ましくは 10～20 重量%、及び例えば酢酸カリウム等の塩基を 2 モル～10 モル、好ましくは 2 モル～5 モル用いて行われる。

【0163】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化

メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0164】

反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは50℃～100℃であり、反応時間は、通常、30分間～24時間、好ましくは5時間～24時間である。

【0165】

一般式 [iii] の化合物は、一般式 [xxv] の化合物を適当な条件を選択することにより、 R_{20} が R_{10} 及びXと形成する5員又は6員環が不飽和である化合物 (iii-a) 及び飽和である化合物 (iii-b) を製造することができる。

【0166】

反応は、一般式 [xxv] の化合物1モルに対し、例えば塩酸酸性条件下で鉄粉を5モル～20モル、好ましくは5モル～10モルを作用することにより、不飽和である化合物 (iii-a) を、また一般式 [xxv] の化合物1モルに対し、例えば10%パラジウム炭素触媒を5～50重量%、好ましくは10%～20重量%用い、接触還元を行うことにより、飽和である化合物 (iii-b) を得ることができる。

【0167】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、塩酸酸性条件下で鉄粉を作用させる反応においては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられ、さらに接触還元に対しては例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0168】

反応温度は、通常、塩酸酸性条件下で鉄還元を行う場合、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃～50℃であり、反応時間は、通常、3

0 分間～24 時間、好ましくは 30 分間～2 時間であり、接触還元に対しては 0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 20℃～50℃であり、反応時間は、通常、1 時間～48 時間、好ましくは 5 時間～24 時間である。

【0169】

反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基およびカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式

[iii] の化合物を製造することができる。

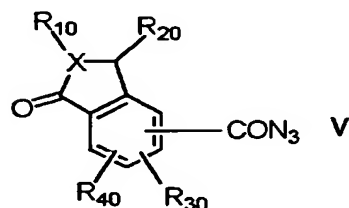
【0170】

保護基の除去方法は当該保護基の種類および目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法またはそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

【0171】

次に、製造法 B の原料化合物である一般式 [v]

【化 58】



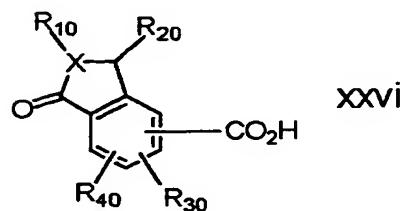
(式中、X、R₁₀、R₂₀、R₃₀及びR₄₀は、前記の意味を有する)の化合物の製造法について説明する。一般式 [v] の化合物は、以下の製造法 vii で製造することができる。

【0172】

製造法 vii

一般式 [v] の化合物は、一般式 [xxvi]

【化 59】



(式中、 X 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} は、前記の意味を有する)の化合物をクロリドとした後、アジ化ナトリウムを作用させることにより生成することができる。

【0173】

一般式 $[xxvi]$ のカルボン酸クロリドへ変換する工程は、一般式 $[xxvi]$ の化合物を、一般式 $[xviii]$ から酸ハロゲン化物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、従って反応条件等も同様な条件が適用できる。こうして得られた酸クロリド1モルに対し、アジ化ナトリウム1モル～5モル、好ましくは1モル～3モルを水または必要であれば水とテトラヒドロフランの混合溶媒中で反応を行い、一般式 $[v]$ の化合物を得ることができる。

【0174】

反応温度は、通常、 0°C ないし 50°C まで、好ましくは 0°C ～ 20°C であり、反応時間は、通常、30分間～12時間、好ましくは1時間～5時間である。

【0175】

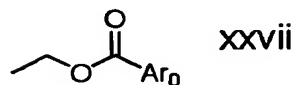
また、一般式 $[iv]$ の化合物は、以下の製造法 $viii$ により、製造することができる。

【0176】

製造法 $viii$

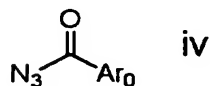
一般式 $[iv]$ の化合物は一般式 $[xxvii]$

【化60】



[式中、 Ar_0 は前記の意味を有する]で表されるエステルをヒドラジンで処理した後、亜硝酸を作用させることにより、一般式 $[iv]$

【化61】



[式中、 Ar_0 は前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

【0177】

一般式 $[xxvii]$ の化合物をヒドラジンで処理した後、亜硝酸を作用させて一般式 $[iv]$ の化合物へ変換する反応において、用いる各試薬の量は、一般式 $[xxvii]$ のエステル 1 モルに対し、ヒドラジンは 1 モル～10 モル、好ましくは 3 モル～5 モルであり、次段階の亜硝酸を作用させる反応で一般式 $[xxvii]$ のエステル 1 モルに対し、亜硝酸ナトリウムが 1 モル～5 モル、好ましくは 3 モル～5 モルであり、1 N 塩酸は亜硝酸ナトリウム 1 モルに対し、1 L～5 L、好ましくは 1 L～3 L である。

【0178】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、ヒドラジンとの反応に対しては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が挙げられ、また亜硝酸を作用させる反応では、例えば水；例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、又はそれらの混合物が挙げられる。

【0179】

反応温度は、通常、ヒドラジンとの反応に対しては 0℃ ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 20℃～50℃ であり、反応時間は、通常、1 時間～48 時間、好ましくは 5 時間～24 時間であり、また亜硝酸を作用させる反応では、0℃～50℃、好ましくは 0℃～20℃ であり、反応時間は、通常、30 分間～5 時間、好ましくは 30 分間～2 時間である。

【0180】

なお、一般式 $[xxvii]$ の化合物は、公知化合物であるか、エステルの合成法の定法に従って、製造することができる。

【0181】

また、一般式 $[vi]$ の化合物は、公知化合物であるか、アミノ化合物の合成法の定法に従って製造することができる。

【0182】

次に、本発明の有用性を具体的に示すため、本発明品の Cdk4 及び Cdk6 活性並びに細胞増殖阻害に対する 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) を求めた。

【0183】

C d k 4 阻害作用

(1) サイクリン D1-C d k 4 の調製

まず、C d k 4 およびその活性化因子サイクリン D1 それぞれの c D N A をバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞 S f 9 に共感染させてサイクリン D1-C d k 4 活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、H P L C カラムクロマトグラフィーで精製した [ジ・エンボ・ジャーナル (E M B O J.)、第 15 巻、7060-7069 頁、(1996 年)]。

【0184】

(2) サイクリン D1-C d k 4 の活性測定

サイクリン D1-C d k 4 の活性測定において、基質は R B タンパク質のアミノ酸 775 番から 787 番に相当する合成ペプチド (A r g - P r o - P r o - T h r - L e u - S e r - P r o - I l e - P r o - H i s - I l e - P r o - A r g) を用いた [ジ・エンボ・ジャーナル (E M B O J.)、第 15 巻、7060-7069 頁、(1996 年)]。

【0185】

反応は北川等の方法 [オンコジーン (O n c o g e n e)、第 7 巻、1067-1074 頁、(1992 年)] を一部改変して行った。反応液量は 21.1 μ l で、反応バッファー (R バッファー) の組成は 20 mM トリス-塩酸バッファー (p H 7.4) / 10 mM 塩化マグネシウム / 4.5 mM 2-メルカプトエタノール / 1 mM エチレングリコールビス (β -アミノエチルエーテル) -N, N, N', N' -テトラアセチック アシッド (E G T A) で、そこに精製したサイクリン D1-C d k 4 と 100 μ M の基質ペプチドと 50 μ M の非標識アデノシン三リン酸 (A T P) および 1 μ C i の [γ -33 P] 標識 A T P (2000-4000 C i / m m o l e) を添加して、反応温度 30℃ で 45 分間反応させた。その後、10 μ l の 350 mM リン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドを P 81 ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。 [γ -33 P] 標識 A T P は第一化学薬品社から購入した。

【0186】

被検化合物の反応系への添加は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた溶液を 1.1 μ l 加えることによって行った。反応系へ DMSO のみを 1.1 μ l 加えたものを対照群とした。

【0187】

本発明化合物の代表化合物として実施例 131 を選択し、この化合物のサイクリン D1-Cdk4 活性に対する IC50 値を求めた。その結果を下記の表に示す。

【0188】

【表 1】

化合物名	IC50 (μ M)
実施例 131	0.061
(\pm) flavopiridol	0.36

【0189】

本発明の化合物のサイクリン D1-Cdk4 阻害活性は、Cdk4 阻害活性を有する公知の化合物 (\pm) flavopiridol のそれと比較して著しく高いことは明らかである。

【0190】

Cdk6 阻害作用

(1) サイクリン D1-Cdk6 の調製

サイクリン D1-Cdk4 と同様に、Cdk6 及びその活性化因子サイクリン D1 それぞれの cDNA をバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞 Sf9 に共感染させてサイクリン D1-Cdk6 活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLC カラムクロマトグラフィーで精製した。

【0191】

(2) サイクリン D1-Cdk6 の活性測定

サイクリン D1-Cdk6 の活性測定において、基質は合成ペプチド (Lys

-Ala-Pro-Leu-Ser-Pro-Lys-Lys-Ala-Lys) を用いた [ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)]。

【0192】

反応は北川等の方法 [オンコジーン (Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)] を一部改変して行った。反応液量は21.1

μl で、Rバッファーに精製したサイクリンD1-Cdk6と400 μM の基質ペプチドと50 μM の非標識ATPおよび1 μCi の [γ -33P] 標識ATP (2000-4000 Ci/mmol) を添加して、反応温度30℃で20分間反応させた。その後、10 μl の350 mM リン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0193】

本発明化合物の反応系への添加は、DMSOに溶解させた溶液を1.1 μl 加えることによって行った。反応系へDMSOを1.1 μl 加えたものを対照群とした。

【0194】

本発明化合物の代表化合物として実施例131を選択し、この化合物のサイクリンD1-Cdk6活性に対するIC50値を求めた。その結果を下記の表に示す。

【0195】

【表2】

化合物名	IC50 (μM)
実施例131	0.013

【0196】

この結果から本発明化合物が強いサイクリンD1-Cdk6阻害活性を有することは明らかである。

【0197】

細胞増殖抑制作用

(1) 細胞培養の方法

臨床分離癌細胞株 HCT 116 は 10% 牛胎児血清添加ダルベッコ変法イーグル培地を用いて、臨床分離癌細胞株 MKN-1 は 10% 牛胎児血清添加 RPMI 1640 培地を用いて 37℃ で 5% CO_2 存在下、飽和水蒸気的环境下にて培養した。

【0198】

(2) 細胞増殖抑制作用の測定

細胞増殖抑制作用は、スケハン (Skehan) 等の方法 [ジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート (J. Natl. Cancer Inst.), 第 82 巻、1107-1112 頁、(1990 年)] を改変して測定した。HCT 116 あるいは MKN-1 を生細胞数として 1×10^3 個含むそれぞれの細胞の培養用培地 $100 \mu\text{l}$ ずつを 96 ウェル細胞培養用ディッシュに分注し、一晚培養した。翌日、まず化合物 131 および flavopiridol の DMSO 溶液から、DMSO による希釈系列を調製した。次いでその希釈系列をあるいは薬剤非添加対照用として DMSO のみをそれぞれの細胞の培養用培地に添加した。最後に、96 ウェルディッシュで培養した細胞に、各薬剤の希釈系列あるいは DMSO のみを添加した培養用培地を $100 \mu\text{l}$ ずつ添加し、さらに 3 日間培養した。

【0199】

各ウェルに 50% トリクロロ酢酸を $50 \mu\text{l}$ ずつ加えて細胞を固定した。0.4% スルホローダミン B で細胞を染色した後、10 mM トリスバッファーを用いてスルホローダミン B を抽出した。450 nm を対照波長として 560 nm における光学濃度を測定して対照群と比較した。実施例 131 の化合物と flavopiridol の細胞増殖 50% 阻害濃度 (IC50) を求めた結果を以下の表に示した。

【0200】

【表 3】

	IC50 (μ M)	IC50 (μ M)
化合物名	HCT116細胞	MKN-1細胞
実施例131の化合物	0.013	0.10
flavopiridol	0.15	0.87

【0201】

本発明化合物は、Cdk阻害作用を有する既知の化合物flavopiridolと比較して明らかに強い細胞増殖阻害作用を示していることから、抗腫瘍剤として有用である。

【0202】

従って、本発明化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの大腸癌等が挙げられる。

【0203】

本発明化合物は、抗腫瘍剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩等を挙げることができる。

【0204】

本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせで行うことができる。具体的には、本発明化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液中で中和滴定すること等が挙げられる。

【0205】

本発明化合物を抗腫瘍剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

【0206】

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦、米等の

澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。

【0207】

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含むことができる。液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

【0208】

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

【0209】

又、これらの注射剤は予め溶解したものの他、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを用时溶解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

【0210】

又、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%の有効成分を含むことができる。

【0211】

本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合さ

れた組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位及び患者の病状によって適宜増減することができる。例えば、一日当りの成人一人当りの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mgであり、非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当り10ないし100mgである。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、単回又は2ないし5回に分けて投与することができる。

【0212】

【発明の実施の形態】

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0213】

実施例および参考例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel₆₀^{F₂₅₄} (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-300又はC-200 (和光純薬) を用いた。高速液体クロマトグラフィーとしては、HP1100シリーズ (ヒューレット パッカード (HP)) を用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A (日本電子 (JEOL)) 又はQUATTRO II (マイクロマス) を用いて測定した。NMRスペクトルは、重クロロホルム溶液で測定する場合には、内部基準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、重メタノール溶液で測定する場合にはメタノールを、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合にはジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、またはVXR-300 (300MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

【0214】

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

dd : ダブル ダブルレット

t : トリプレット

d t : ダブル トリプレット

q : クアルテット

m : マルチプレット

b r : ブロード

J : カップリング定数

H z : ヘルツ

CDC l₃ : 重クロロホルム

D₂O : 重水

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

CD₃OD : 重メタノール

【0215】

反応式等における略号の意味を以下に示す。

A c : アセチル基

E t : エチル基

n-B u : n-ブチル基

B n : ベンジル基

n-P r : n-プロピル基

i-P r : イソプロピル基

M e : メチル基

P h : フェニル基

P y : ピリジル基

T E A : トリエチルアミン

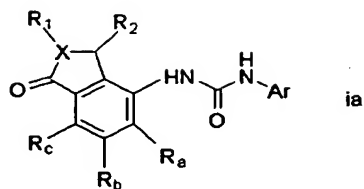
【0216】

【実施例】

次に、本発明に係る実施例化合物を以下の表に具体的に例示する。

【0217】

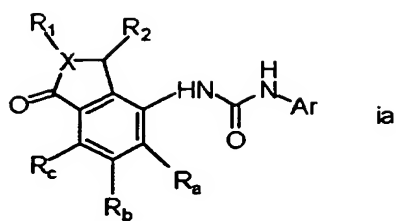
【表 4】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R _a	R _b	R _c
1			H	H	H
2			H	H	H
3			H	H	H
4			H	H	H
5			H	H	H
6			H	H	H
7			H	H	H
8			H	H	H
9			H	H	H

【0 2 1 8】

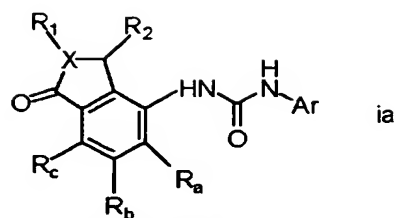
【表 5】



実施例	R ₁ , R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R ₃	R ₄	R ₅
10			H	H	H
11			H	H	H
12			H	H	H
13			H	H	H
14			H	H	H
15			H	H	H
16			H	H	H
17			H	H	H
18			H	H	H
19			H	H	H
20			H	H	H

【 0 2 1 9 】

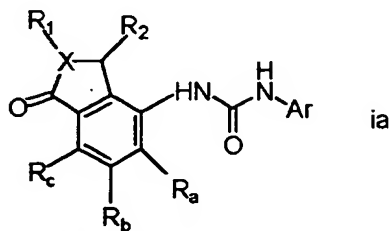
【表 6】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R ₃	R ₄	R ₅
21			H	H	H
22			H	H	H
23			H	H	H
24			H	H	H
25			H	H	H
26			H	H	H
27			H	H	H
28			H	H	H
29			H	H	H
30			H	H	H
31			H	H	H

【 0 2 2 0 】

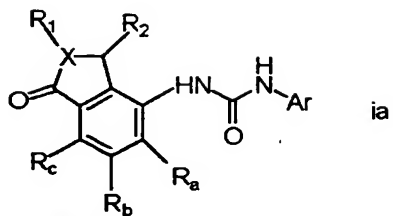
【表 7】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R _a	R _b	R _c
32			H	H	H
33			H	H	H
34			H	H	H
35			H	H	H
36			H	H	H
37			H	H	H
38			H	H	H
39			H	H	H
40			H	H	H
41			H	H	H
42			H	H	H

【0221】

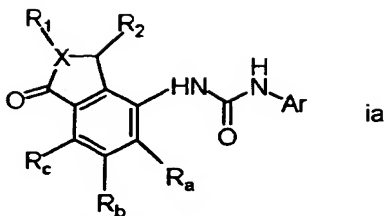
【表 8】



実施例	R ₁ , R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R ₃	R ₄	R ₅
43			H	H	H
44			H	H	H
45			H	H	H
46			H	H	H
47			H	H	H
48			H	H	H
49			H	H	H
50			H	H	H
51			H	H	H
52			H	H	H
53			H	H	H

【0222】

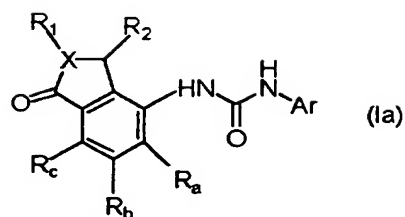
【表 9】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R _a	R _b	R _c
54			H	Br	H
55	R ₁ =H ; R ₂ =O		H	H	H
56	R ₁ =Me ; R ₂ =O		H	H	H
57	R ₁ =Et ; R ₂ =O		H	H	H
58	R ₁ =n-Pr ; R ₂ =O		H	H	H
59	R ₁ =i-Pr ; R ₂ =O		H	H	H
60	R ₁ =n-Bu ; R ₂ =O		H	H	H
61	R ₁ =(CH ₂) ₄ OH; R ₂ =O		H	H	H
62	R ₁ =CH ₂ CH(CH ₂ OH) ₂ ; R ₂ =O		H	H	H
63	R ₁ =CH ₂ COOEt ; R ₂ =O		H	H	H
64	R ₁ =Bn ; R ₂ =O		H	H	H

【 0 2 2 3 】

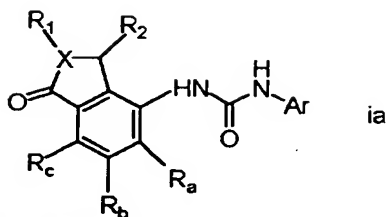
【表 1 0】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R ₃	R ₄	R ₅
65	R ₁ =(CH ₂) ₂ Ph ; R ₂ =O		H	H	H
66	R ₁ =CH ₂ Ph(2-NH ₂) ; R ₂ =O		H	H	H
67	R ₁ =CH ₂ Ph(3-NH ₂) ; R ₂ =O		H	H	H
68	R ₁ =CH ₂ (2-Py) ; R ₂ =O		H	H	H
69	R ₁ =CH ₂ (3-Py) ; R ₂ =O		H	H	H
70	R ₁ =CH ₂ (4-Py) ; R ₂ =O		H	H	H
71	R ₁ =CH ₂ Ph(4-MeOCO) ; R ₂ =O		H	H	H
72	R ₁ =2-シクロヘキセン-1-イル ; R ₂ =O		H	H	H
73	R ₁ =シクロヘキシルメチル ; R ₂ =O		H	H	H
74	R ₁ =N-メチルピペリジン-4-イル ; R ₂ =O		H	H	H

【 0 2 2 4 】

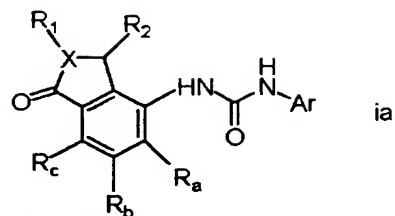
【表 1 1】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R _a	R _b	R _c
79			H	H	H
80			H	H	H
81			H	H	H
82			H	H	H
83			H	H	H
84			H	H	H
85			H	H	H
86			H	H	H
87			H	H	H
88			H	H	H
89			H	H	H

【0 2 2 5】

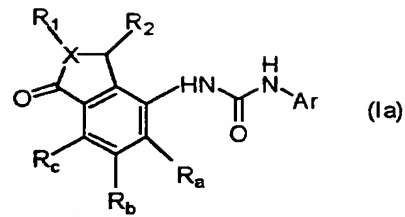
【表 12】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R ₃	R ₄	R ₅
90			H	H	H
91			H	H	H
92			H	H	H
93			H	H	H
94			H	H	H
95			H	H	H
96			H	H	H
97			H	H	H
98			H	H	H
99			H	H	H
100			H	H	H

【0226】

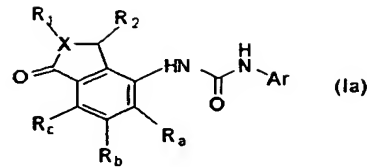
【表 14】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一結になって形成する環構造等	Ar	R _a	R _b	R _c
112			H	H	H
113			H	H	H
114			H	H	H
115			H	H	H
116			H	H	H
117			H	H	H
118			H	H	H
119			H	H	H
120			H	H	H
121			H	H	H

【0228】

【表 1 5】



実施例	R ₁ 、R ₂ 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R _a	R _b	R _c
122			H	H	H
123			H	H	H
124			H	H	H
125			H	H	H
126			H	H	H
127			H	H	H
128			H	H	H
129			H	H	H
130			H	H	H
131			H	H	H
132			H	H	H

付記 1. 中の・は縮環位置を表す。即ち実施例 5 4 は を表す。

2. 中の・は縮環位置を表す。即ち実施例 7 9 は を表す。

【0 2 2 9】

実施例 1

4-アミノ-9-フルオレノン 29 mg (0.15 mmol) に 2-ピリジンカルボニルアジド 22 mg (0.15 mmol) のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を室温にて加え、反応液を 2 時間還流した。反応液を室温に戻しヘキサン、酢酸エチルの混合液を加えて結晶化した。得られた粗生成物を酢酸エチル、メタノールにて順次洗浄後濾取し、黄色粉末 34 mg (実施例 1 の化合物) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.07 (1H, $J=8.3$ Hz, 5.1 Hz), 7.34-7.45 (4H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J=5.0$ Hz, 1.2 Hz), 10.0 (1H, s), 11.1 (1H, brs).
mass: 316 ($M+1$)⁺.

【0230】

実施例 2-実施例 8

実施例 1 の方法に準じて、実施例 2 ないし実施例 8 の化合物を製造した。

実施例 2

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 7.02-7.11 (1H, m), 7.34-7.48 (3H, m), 7.60-7.74 (3H, m), 8.02-8.22 (3H, m), 8.19 (1H, m), 8.92 (1H, m), 12.1 (1H, m).
mass: 330 ($M+1$)⁺.

【0231】

実施例 3

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.01 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, 8.0 Hz), 7.26 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.67 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 5.6 Hz), 8.11 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, 7.3 Hz), 8.15 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.40 (1H, s), 11.8 (1H, s).

mass : 332 (M+1)⁺.

【0232】

实施例 4

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.28 (2H, s), 7.36-7.46 (6H, m), 7.56 (3H, d, J=7.6 Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J=5.0 Hz, 8.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.04-8.14 (2H, m), 8.48 (1H, s), 11.8 (1H, s).

mass : 422 (M+1)⁺.

【0233】

实施例 5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.23-7.28 (1H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 8.07-8.10 (2H, m), 8.48 (1H, dt, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.56 (1H, d, J=5.0 Hz).

mass : 360 (M+1)⁺.

【0234】

实施例 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.35 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.15 (1H, s), 7.36-7.49 (3H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 8.08-8.15 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=5.0 Hz), 10.0 (1H, s), 11.3 (1H, brs).

mass : 330 (M+1)⁺.

【0235】

实施例 7

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.18 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.62-7.67 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.98 (1H, d,

$J = 7.0 \text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 10.1 (1H, s), 10.4 (1H, s).

【0236】

実施例 8

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.97 (6H, s), 6.43 (1H, s), 6.43 (1H, dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2.0 Hz), $7.33-7.41$ (3H, m), $7.62-7.67$ (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 9.63 (1H, s).

【0237】

実施例 9

参考例 1 の化合物および 2-アミノ-4-(N-エトキシカルボニル)アミノピリジンを用いて実施例 26 と同様の手順で調製した化合物 50 mg (0.12 mmol) をエタノール 2 ml に溶解したところへ 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.0 ml (10 mmol) を室温で加え、反応液を 1 時間還流した。反応液を室温に戻し水を加えて酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、 $100:0 \sim 95:5$) で精製し黄色結晶 8 mg を得た。

【0238】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.19 (1H, s), 6.25 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.28 (2H, s), $7.34-7.41$ (3H, m), $7.62-7.69$ (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 9.66 (1H, s), 12.3 (1H, br).
mass: 331 ($M+1$)⁺.

【0239】

実施例 10

実施例 9 の化合物 33 mg (0.10 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml

に溶解し、*n*-ブチルアルデヒド 27 μ l (0.30 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 63 mg (0.30 mmol) を室温に加え、同温度で反応液を 6 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-テトラヒドロフラン、70:30) で精製し、黄色結晶 23 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.31-1.40 (2H, m), 1.48-1.53 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.28 (1H, d, $J=6.1$ Hz, 1.9 Hz), 6.79 (1H, dt), 7.31-7.40 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 1.9 Hz), 8.20 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 9.60 (1H, s), 12.3 (1H, br).
mass: 387 ($M+1$)⁺.

【0240】

実施例 11

実施例 80 (2) の化合物を用い、実施例 80 (3) の方法に準じて参考例 3 の化合物にかわって 4-アミノ-9-フルオレノンと反応を行い調製した化合物に対し、実施例 80 (4) と同様の操作を行って、無色結晶 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.52 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 5.47 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 7.28-7.69 (6H, m), 8.05-8.22 (3H, m), 10.0 (1H, s), 11.4 (1H, s).
mass: 346 ($M+1$)⁺.

【0241】

実施例 12-実施例 17

実施例 1 の方法に準じて、実施例 12 ないし実施例 17 の化合物を製造した。

実施例 12

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.28 (3H, s), 7.25 (1H,

d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.16-7.45 (3H, m), 7.63-7.72 (3H, m), 8.04-8.14 (3H, m), 9.92 (1H, s), 11.1 (1H, br).

mass: 330 ($M+1$)⁺.

[0242]

实施例 13

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 7.34-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.66 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.99 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 10.0 (1H, br).

mass: 350, 352 ($M+1$)⁺.

[0243]

实施例 14

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 7.35-7.48 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.62-7.72 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=8.9\text{ Hz}$, 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 10.1 (1H, m).

mass: 394, 396 ($M+1$)⁺.

[0244]

实施例 15

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 7.36-7.56 (4H, m), 7.64-7.74 (2H, m), 7.96 (2H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.94-8.02 (1H, m), 8.60 (1H, m), 9.16 (1H, m).

mass: 361 ($M+1$)⁺.

[0245]

实施例 16

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 7.39-7.49 (6H, m), 7.68-7.73 (3H, m), 7.99-8.08 (3H, m), 8.23-8.

2.6 (1H, m), 8.80 (1H, s).

mass: 359 (M+1)⁺.

【0246】

実施例 17

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.37-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.62-7.69 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.02 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.3 Hz), 8.79 (1H, d, J=2.2 Hz).

mass: 360 (M+1)⁺.

【0247】

実施例 18

(1) 参考例 1 の化合物および 2-アミノ-5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピリジンを用いて実施例 26 と同様の手順で調製した化合物 0.613 g (1.40 mmol) にトリフルオロ酢酸 10 ml を室温に加え、同温度で反応液を 6 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:0~90:10) で精製し粗結晶 0.431 g を得た。このものをエーテルで洗浄し黄色結晶 0.302 g を得た。

【0248】

(2) (1) で得られた化合物 33 mg を用いて実施例 10 の方法に準じて黄色結晶 3.4 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37-1.43 (2H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 2.97-3.03 (2H, m), 5.59 (1H, t), 7.11-7.13 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.64-7.70 (3H, m), 8.11-8.16 (2H, m), 9.61 (1H, s).

mass: 387 (M+1)⁺.

【0249】

実施例 19-実施例 20

実施例 26 の方法に準じて、実施例 19 及び実施例 20 の化合物を製造した。

実施例 19

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.81 (3H, s), 7.05 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.38-7.47 (4H, m), 7.64-7.70 (4H, m), 8.02-8.13 (3H, m), 8.54 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 10.1 (0.3H, s), 11.0 (0.2H, br).
mass: 422 ($M+1$)⁺.

【0250】

実施例 20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.51 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.21-7.27 (1H, m), 7.47-7.59 (3H, m), 7.72-7.84 (3H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 10.1 (1H, s), 11.3 (1H, brs).
mass: 330 ($M+1$)⁺.

【0251】

実施例 21

参考例 1 の化合物及び 2-アミノ-6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピリジンを用いて実施例 18 (1) に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.07-6.10 (2H, m), 6.28 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.34-7.41 (4H, m), 7.46-7.48 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.55 (1H, s), 11.6 (1H, brs).
mass: 331 ($M+1$)⁺.

【0252】

実施例 22

実施例 21 の化合物を用いて実施例 10 に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.68 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.03-1.15 (2H, m), 1.32-1.42 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 6.07 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.31 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.65 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.34-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=7.6\text{ Hz}$, 6.4 Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 9.56 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 387 ($M+1$)⁺.

[0253]

実施例 23-実施例 25

実施例 26 の方法に準じて、実施例 23 ないし実施例 25 の化合物を製造した。

実施例 23

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.73 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.36-7.47 (3H, m), 7.57-7.68 (3H, m), 7.88 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$).

mass: 358 ($M+1$)⁺.

[0254]

実施例 24

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.77 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.38-7.43 (3H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.90 (1H, dd, $J=8.0\text{ Hz}$, 1.9 Hz), 8.05 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.92 (1H, s), 11.4-11.5 (1H, br).

mass : 344 (M+1) .⁺

【0255】

実施例 25

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.37-7.48 (3H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.11 (2H, brs), 8.77 (0.7H, s), 9.02 (0.3H, s).

mass : 387 (M+1) .⁺

【0256】

実施例 26

2-アミノピリミジン 13 mg (0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に参考例 1 の化合物 1.25 mg (0.1 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加え 30 分還流した。析出した結晶を濾取しクロロホルムで洗浄後乾燥し目的化合物 10 mg を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.23 (1H, t, J=4.9 Hz), 7.38-7.50 (3H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 8.06-8.10 (2H, m), 8.74 (2H, d, J=4.9 Hz), 10.6 (0.3H, s), 11.6 (0.3H, s).

mass : 317 (M+1) .⁺

【0257】

実施例 27-実施例 53

実施例 26 の方法に準じて、実施例 27 ないし実施例 53 の化合物を製造した。

実施例 27

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.36-7.95 (9H, m).

mass : 333 (M+1) .⁺

【0258】

実施例 28

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.28 (3H, s), 7.07 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.36-7.97 (6H, m), 8.05 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d).

mass: 331 ($M+1$)⁺.

[0259]

实施例 29

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.38 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.27-7.35 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s).

mass: 373 ($M+1$)⁺.

[0260]

实施例 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.27 (3H, s), 2.38 (3H, s), 7.36-7.48 (3H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 9.02 (1H, br s).

mass: 345 ($M+1$)⁺.

[0261]

实施例 31

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.34 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.39-7.51 (4H, m), 7.69-7.81 (3H, m), 7.99 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$).

mass: 377 ($M+1$)⁺.

[0262]

实施例 32

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.19 (3H, s), 5.95 (1H, br), 6.75 (1H, br), 7.39-7.44 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.78-7.8

1 (1H, m), 7.94-7.97 (1H, m).

mass: 347 (M+1)⁺.

【0263】

実施例 33

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.76, 1.89 (3H, s x 2), 2.01, 2.18 (3H, s x 2), 7.37-7.50 (5H, m), 7.6

1-7.67 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.93-7.

97 (1H, m).

mass: 361 (M+1)⁺.

【0264】

実施例 34

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.43-7.53 (3H, m), 7.68-7.73 (2H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.34-8.39 (2H, m), 8.99 (1H, s).

mass: 317 (M+1)⁺.

【0265】

実施例 35

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 6.60 (1H, brs), 7.33-7.49 (7H, m), 7.63-7.75 (4H, m), 7.91-8.05 (2H, m).

mass: 381 (M+1)⁺.

【0266】

実施例 36

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5.85 (2H, brs), 7.30-7.45 (5H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 8.13-8.20 (1H, m).

mass: 321 (M+1)⁺.

【0267】

実施例 37

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.05 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.18 (1H, m), 7.33-7.46 (4H, m), 7.63-7.73 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$).

mass: 333 ($M+1$) $^+$.

【0268】

実施例 38

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.45 (1H, s), 7.31-7.47 (4H, m), 7.54-7.63 (8H, m), 7.69 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.79 (1H, s), 8.95 (1H, s).

mass: 381 ($M+1$) $^+$.

【0269】

実施例 39

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.49-6.61 (4H, m), 6.69-6.85 (8H, m), 7.91 (1H, brs), 8.06 (1H, brs).

mass: 395 ($M+1$) $^+$.

【0270】

実施例 40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.33 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 6.55-6.66 (4H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.03 (1H, brs).

mass: 322 ($M+1$) $^+$.

【0271】

実施例 41

mass: 336 ($M+1$) $^+$.

【0272】

実施例 42

mass : 422 (M+1)⁺.

【0273】

実施例 4 3

mass : 408 (M+1)⁺.

【0274】

実施例 4 4

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.36-7.50 (4H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.72 (1H, s).

mass : 437 (M+1)⁺.

【0275】

実施例 4 5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.29-7.50 (6H, m), 7.55 (1H, s), 7.60-7.66 (2H, m), 7.81-7.94 (4H, m).

mass : 398 (M+1)⁺.

【0276】

実施例 4 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.40 (2H, t), 7.49 (3H, d), 7.60-7.66 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.91 (3H, d, J=7.6 Hz).

mass : 432 (M+1)⁺.

【0277】

実施例 4 7

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.35-7.43 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.20-8.28 (3H, m), 8.38-8.44 (2H, m), 8.89-9.02

(0.2H, br).

mass: 507 (M+1)⁺.

【0278】

实施例 48

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (3H, s), 6.51-6.70 (3H, m), 6.79-6.97 (4H, m), 7.13-7.37 (1H, m), 7.80 (0.3H, s), 8.20 (0.3H, s).

mass: 336 (M+1)⁺.

【0279】

实施例 49

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.36-7.43 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=7.5Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.5Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz).

mass: 400, 402 (M+1)⁺.

【0280】

实施例 50

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.35-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=6.9Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85 (1H, d, J=7.5Hz), 8.60 (1H, s).

mass: 367 (M+1)⁺.

【0281】

实施例 51

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.25 (1H, t), 7.40 (3H, t), 7.48 (1H, d, J=7.6Hz), 7.60-7.68 (3H, m), 7.86-7.93 (3H, m), 9.15 (0.5H, br).

mass: 372 (M+1)⁺.

【0282】

实施例 52

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49 (3H, s), 6.41 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.57-6.90 (7H, m), 7.00-7.05 (1H, br m), 7.10-7.15 (1H, br m).

mass: 386 ($M+1$)⁺.

【0283】

実施例 53

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.45 (1H, dt), 6.60 (2H, t), 6.70 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.80-6.90 (3H, m), 7.00-7.10 (3H, m).

mass: 390 ($M+1$)⁺.

【0284】

実施例 54-実施例 55

実施例 54 及び実施例 55 の化合物は、実施例 1 の方法に準じて製造した。

実施例 54

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.07-7.11 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.78-7.84 (2H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.38 (1H, s).

【0285】

実施例 55

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.06 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 5.1 Hz), 7.20-7.23 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.71-7.80 (2H, m), 8.35 (1H, dd, $J=5.0\text{ Hz}$, 1.9 Hz), 8.74 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 12.0 (0.4H, s), 11.3 (0.4H, br s), 12.6 (br).

【0286】

実施例 56

実施例 55 の化合物 56mg (0.20mmol)、トリフェニルホスフィン 157mg (0.6mmol) およびメタノール 19mg (0.60mmol)

をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、室温にてジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (60%) 0.17 ml (0.60 mmol) を加え、同温で 30 分反応液を攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。有機層を分離し、析出した結晶を濾取して目的化合物 41 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.03 (3H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.19 (1H, brd, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 0.8 Hz), 7.70-7.81 (2H, m), 8.39 (1H, dd, $J=5.0\text{ Hz}$, 1.9 Hz), 8.74 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.3H, s), 12.7 (0.3H, br).

【0287】

実施例 57-実施例 74

実施例 57 ないし実施例 74 の化合物は、実施例 56 の方法に準じて製造した。

実施例 57

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.60 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 5.0 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.71-7.81 (2H, m), 8.39 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.3H, s), 12.7 (0.3H, br).

【0288】

実施例 58

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.62 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 5.1 Hz), 7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.71-7.81 (2H, m), 8.38 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.3H, br).

【0289】

实施例 59

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.42 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.37-4.42 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.21-7.23 (1H, br m), 7.43 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.70-7.81 (2H, m), 8.39 (1H, m), 8.74 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 10.2 (0.2H, s), 12.6 (0.2H, br).

【0290】

实施例 60

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.26-1.36 (2H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 3.57 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.07 (1H, ddd, $J=7.3\text{ Hz}$, 5.0 Hz, 1.0 Hz), 7.20 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.71-7.81 (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J=5.0\text{ Hz}$, 1.8 Hz), 8.75 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 10.2 (1H, s), 12.6 (1H, br).

【0291】

实施例 61

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40-1.47 (2H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 3.39 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.58 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.38 (0.3H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.19-7.22 (1H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.71-7.82 (2H, m), 8.34-8.39 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 10.2 (0.5H, s), 12.6 (0.4H, br).

【0292】

实施例 62

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.34-3.48 (3H, m), 3.59 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.43 (2H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d,

$J=6.9\text{ Hz}$), $7.71-7.81$ (2H, m), 8.38 (1H, dd, $J=4.8\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 8.74 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (1H, s), 12.6 (1H, br).

【0293】

实施例 6 3

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.42 (2H, s), 7.07 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 5.1 Hz), $7.18-7.21$ (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), $7.75-7.83$ (2H, m), $8.35-8.38$ (1H, m), 8.81 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.5H, s), 12.7 (0.4H, br).

【0294】

实施例 6 4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.78 (2H, s), 7.06 (1H, ddd, $J=7.3\text{ Hz}$, 5.0 Hz , 1.0 Hz), $7.19-7.36$ (6H, m), 7.50 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), $7.74-7.80$ (2H, m), 8.36 (1H, dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 1.9 Hz), 8.77 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.3H, br).

【0295】

实施例 6 5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.94 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 5.0 Hz), $7.15-7.33$ (6H, m), 7.43 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), $7.70-7.81$ (2H, m), 8.37 (1H, dd, $J=4.8\text{ Hz}$, 1.4 Hz), 8.73 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.3H, br).

【0296】

实施例 6 6

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.61 (2H, s), 6.50 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.93-7.09 (4H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.41-7.71 (2H, m), 7.74-7.80 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.5H, s), 12.6 (0.5H, br).

【0297】

实施例 67

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.62 (2H, s), 6.41-6.46 (3H, m), 6.95 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 5.0 Hz), 7.19-7.22 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.74-7.80 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.77 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.3H, br).

【0298】

实施例 68

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.91 (2H, s), 7.03 (1H, dt, $J=6.3\text{ Hz}$, 1.1 Hz), 7.17-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}$, 1.0 Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.73-7.82 (3H, m), 8.31 (1H, dd, $J=4.5\text{ Hz}$, 1.5 Hz), 8.44 (1H, dd, $J=4.5\text{ Hz}$, 1.8 Hz), 8.79 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.2H, br).

【0299】

实施例 69

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.81 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 5.0 Hz), 7.09-7.22 (1H, m), 7.35 (1H, dd, $J=7.8\text{ Hz}$, 4.8 Hz), 7.49 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.72-7.80 (3H, m), 8.37 (1H, d, $J=3$

. 9 Hz), 8.48 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 1.6 Hz), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.3H, br).

【0300】

实施例 70

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.81 (2H, s), 7.04 (1H, dd, $J=6.9$ Hz, 5.5 Hz), 7.18-7.21 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.74-7.81 (2H, m), 8.33 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.51 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.2 (0.4H, s), 12.6 (0.3H, br).

【0301】

实施例 71

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.82 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.04 (1H, dd, $J=6.2$ Hz, 1.1 Hz), 7.07-7.21 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.74-7.80 (2H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.78 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.2 (0.2H, s), 12.6 (0.2H, br).

【0302】

实施例 72

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.65-1.68 (1H, br m), 1.82-1.98 (2H, br m), 2.04-2.14 (3H, br m), 4.72-4.76 (1H, br m), 5.61 (1H, dd, $J=10$ Hz, 1.2 Hz), 5.82-5.86 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, br m), 7.21-7.27 (1H, br m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.36 (1H, br s), 8.72-8.74 (1H, m), 10.2 (0.4H, br s), 12.4 (0.4H,

b r) .

【0303】

実施例 73

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93-1.11 (2H, br m), 1.13-1.16 (3H, br m), 1.63-1.74 (6H, br m), 3.42 (2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dt, $J=6.2\text{ Hz}$, 1.1 Hz), 7.19-7.23 (1H, br m), 7.47 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.72-7.82 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.5H, s), 12.7 (0.4H, br) .

【0304】

実施例 74

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.28 (4H, m), 2.49 (4H, m), 4.49 (3H, s), 5.76-5.85 (1H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, br m), 7.48 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.71-7.80 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.76 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 10.2 (0.5H, s), 12.6 (0.5H, br) .

【0305】

実施例 79

参考例 3 の化合物及び 2-ピリジンカルボニルアジドを用いて実施例 1 の方法に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.06-1.20 (1H, m), 2.30-2.43 (2H, br m), 2.52-2.57 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.83 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 5.7 Hz), 7.06 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 5.1 Hz), 7.28-7.33 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.76-7.82 (1H, m), 8.29-8.32 (2H, m), 9.95 (1H, s), 11.2 (1H, br) .

mass : 309 (M+1)⁺.

【0306】

実施例 80

(1) 4-ヒドロキシメチルピコリン酸エチルエステル 2.00 g (11.0 mmol) をジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、イミダゾール 1.88 g (27.0 mmol)、クロロ-tert-ブチルジフェニルシラン 7.60 ml (27.0 mmol) を室温にて加え、同温度で反応液を 2 時間攪拌した。反応液をヘキサン-酢酸エチル (1:1) で希釈し飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、95:5~70:30) で精製し、無色固体 4.27 g を得た。

【0307】

(2) (1) で得られた化合物 3.14 g (7.40 mmol) をメタノール 60 ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 1.80 ml (37.0 mmol) を室温にて加え、同温度で反応液を 12 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をクロロホルムに溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を濃縮して油状物を得た。このものは精製を行わずに次の反応に使用した。

【0308】

(3) (2) で得られた化合物をクロロホルム 10 ml に溶解したところへ 1N 塩酸 22.2 ml (22.2 mmol) を室温にて加えた。この混合物を氷冷し、亜硝酸ナトリウム 1.02 g (14.8 mmol) を同温度で加え、さらに反応液を同温度で 30 分攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。得られた残渣に参考例 3 の化合物 0.622 g (3.30 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を室温にて加え、反応液を 1 晩還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-テトラヒドロフラン、10:0~9:1) で精製し淡褐色不定形物 2.03 g を得た。

【0309】

(4) (3) で得られた化合物 2.03 g (3.30 mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M) 6.60 ml (6.60 mmol) を室温に加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン、酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、析出した淡黄色結晶を濾取した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:0~95:5) で精製し黄色結晶を得た。先に濾取した結晶とあわせて目的化合物 1.02 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.07-1.20 (1H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 2.45-2.58 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.52 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 4.83 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 5.3 Hz), 5.47 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.47 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 9.96 (1H, s), 11.4 (1H, br)

mass: 339 ($M+1$)⁺.

【0310】

実施例 81

(1) 参考例 5 の化合物 3.50 g のテトラヒドロフラン (35 ml) 溶液にフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M) 7.10 ml (7.10 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮しエーテルで希釈した。水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過濃縮した。残渣をエーテルで洗浄後、乾燥し目的化合物を無色固体として 1.66 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02-1.22 (1H, m), 2.26-2.31 (2H, br m), 2.46-2.62 (1H, m), 2.70 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.22-3.40 (1H, m), 3.48-3

. 71 (3H, m), 4.71 (1H, brt), 4.79-4.90 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.44 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 9.86 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 353 ($M+1$)⁺.

【0311】

実施例 82

(1) 実施例 80 の化合物 45 mg (0.13 mmol) をピリジン 1 ml に溶解し、メタンスルホニルクロリド 40 μ l (0.52 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で酸性にして酢酸エチル、テトラヒドロフランの混合液で抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム 85 mg (1.3 mmol) を加え、反応液を 80℃ で 30 分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し濃縮して淡黄色固体 35 mg を得た。このものは精製を行わずに次の反応に使用した。

【0312】

(2) (1) で得られた化合物 35 mg をメタノール-テトラヒドロフラン (5:2) 7 ml に溶解し、室温にて 10% パラジウム炭素触媒 5 mg を加えた。容器内を水素置換し、水素気流下室温で反応液を 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し濾液を濃縮した。析出した結晶を濾取して淡黄色結晶 13 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.02-1.10 (1H, m), 2.21-2.60 (4H, m), 3.45-3.52 (2H, m), 4.06-4.09 (2H, m), 4.79-4.85 (1H, m), 5.16-5.20 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=7.7$ Hz),

10.3 (1H, br), 11.7 (1H, br).

mass: 338 (M+1)⁺.

【0313】

実施例 83

参考例 9 の化合物 260 mg をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 10 ml に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 200 mg を室温にて加えた。反応容器内を水素で置換し、反応液を同温度で 1 晩攪拌した。不溶物を濾過し濾液を濃縮して表題化合物 105 mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01-1.22 (1H, m), 2.28-2.40 (3H, br m), 2.62-2.72 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.18 (2H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 4.82 (1H, dd, J=9.8 Hz, 6.2 Hz), 6.95 (1H, d, J=6.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.45 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.20 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.30 (1H, d, J=6.2 Hz), 9.94 (1H, br), 11.4 (1H, br).

mass: 352 (M+1)⁺.

【0314】

実施例 84

(1) 実施例 80 の化合物 1.02 g (3.02 mmol) をジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン (1:8) 90 ml に溶解し、室温にて二酸化マンガ 3.92 g (45.1 mmol) を加え、反応液を同温度で 6 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、析出した結晶を濾取して黄色結晶 0.211 g を得た。

【0315】

(2) (1) で得られた化合物 34 mg (0.10 mmol) および n-ブチルアミン 22 mg (0.30 mmol) をクロロホルム 5 ml に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 212 mg (1.0 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 24 時間攪拌した。反応液を 3 N 塩酸で中和しクロロホルム

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。析出した結晶を濾取して目的化合物 13 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.08-1.17 (1H, m), 1.28-1.38 (2H, m), 1.42-1.51 (2H, m), 2.31-2.39 (3H, m), 2.47-2.54 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.50-3.57

(1H, m), 3.81 (2H, s), 4.83 (1H, dd, $J=11\text{ Hz}$, 5.5 Hz), 7.09 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.31-7.33 (2H, m), 7.47 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.98 (1H, s), 11.2 (1H, br).

mass: 394 ($M+1$)⁺.

【0316】

実施例 85-94

実施例 85 ないし実施例 94 の化合物は、実施例 84 に準じて製造した。

実施例 85

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11-1.18 (1H, m), 2.22-2.44 (5H, m), 2.58 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.46-3.58 (3H, m), 3.73 (2H, s), 4.51 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.84 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 5.6 Hz), 7.05 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.93 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 382 ($M+1$)⁺.

【0317】

実施例 86

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.06-1.20 (1H, m), 2.28-2.43 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.00 (1H

, br), 3.28-3.40 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.71 (4H, s), 4.83 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.29-7.39 (6H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 9.97 (1H, s), 11.5 (1H, br).

mass: 428 ($M+1$)⁺.

【0318】

実施例 87

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.06-1.20 (1H, m), 2.29-2.43 (2H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 3.32 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.53-3.60 (1H, m), 3.64 (2H, s), 4.83 (1H, dd, $J=11$ Hz, 5.6 Hz), 4.91 (2H, s), 6.51 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.47 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9.94 (1H, s), 11.5 (1H, br).

mass: 443 ($M+1$)⁺.

【0319】

実施例 88

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.07-1.18 (1H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.51-2.66 (5H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.72 (2H, s), 4.82 (3H, s), 6.48 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9.94 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass : 457 (M+1)⁺.

【0320】

实施例 89

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.12-1.21 (1H, m), 2.33-2.42 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 2.90-3.15 (1H, br), 3.51-3.58 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.84 (1H, dd, J=11Hz, 5.6Hz), 7.08 (1H, d, J=5.3Hz), 7.28-7.46 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.57 (2H, d, J=8.2Hz), 7.79 (2H, d, J=8.3Hz), 8.25 (1H, d, J=5.3Hz), 8.34 (1H, d, J=8.2Hz), 9.96 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass : 507 (M+1)⁺.

【0321】

实施例 90

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.08-1.15 (1H, m), 2.30-2.57 (5H, m), 2.71-2.83 (4H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.78-4.83 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=5.3Hz), 7.23-7.25 (3H, m), 7.30 (1H, d, J=7.6Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.71 (2H, d, J=7.9Hz), 8.20 (1H, d, J=4.9Hz), 8.31 (1H, d, J=8.0Hz), 9.91 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass : 521 (M+1)⁺.

【0322】

实施例 91

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.05-1.18 (1H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.00 (1H, br), 3.50-3.58 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.71

(2H, s), 4.82 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 5.9 Hz), 7.05 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.50 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.95 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 429 (M+1)⁺.

【0323】

実施例 9 2

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.03-1.17 (1H, m), 2.28-2.40 (3H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 2.73 (4H, s), 3.26-3.34 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.70 (2H, s), 4.80 (1H, dd, $J=11\text{ Hz}$, 5.6 Hz), 6.98 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.42 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.91 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass 443 (M+1)⁺.

【0324】

実施例 9 3

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.05-1.25 (1H, m), 2.27-2.64 (4H, m), 3.20-3.41 (3H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.24 (2H, br m), 4.84-4.92 (1H, m), 7.33-7.63 (6H, m), 8.29 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 9.08 (1H, s), 9.85 (2H, br m), 10.3 (1H, s), 10.7 (1H, br m).

mass: 432 (M+1)⁺.

【0325】

実施例 9 4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99-1.14 (5H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 2.25-2.38 (3H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 3.71 (2H, s), 4.44 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.81 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 5.6 Hz), 7.02 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.90 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 436 ($M+1$)⁺.

[0326]

実施例 9 5

N-(2-アミノエチル)カルバミド酸tert-ブチルエステルを用いて実施例 9 6 に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01-1.15 (1H, m), 2.25-2.61 (3H, br m), 2.97-3.03 (2H, br m), 3.14-3.35 (6H, br m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.80-4.00 (1H, br m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.05 (1H, br d), 7.25-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, dd), 8.21-8.30 (4H, m), 9.48 (2H, br), 10.2 (1H, br s), 10.9 (1H, br).

mass: 395 ($M+1$)⁺.

[0327]

実施例 9 6

(1) 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 844 mg (3.81 mmol) のクロロホルム (9 ml) 溶液を氷冷したところヘトリエチルアミン 0.531 ml (3.81 mmol) を加え、反応液を室温にもどした。この溶液 (0.3 ml) を室温にてn-プロピルアミン 10 μ l (0.122 mmol) のクロ

ロホルム 0.3 ml 溶液に加え、反応液を同温度で 1 晩攪拌した。反応混合物を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、19:1）で精製し目的化合物を得た。

【0328】

(2) (1) で得られた化合物に参考例 7 の化合物 38 mg とトリフェニルホスフィン 29 mg (0.111 mmol) のクロロホルム (0.6 ml) 溶液を室温にて加え、さらに反応液にジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (40%) 0.047 ml (0.108 mmol) を加えて、反応液を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、19:1）で精製した。

【0329】

(3) (2) で得られた化合物をジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し炭酸ナトリウム 35 mg (0.330 mmol) 及びチオフェノール 11 μ l (0.107 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 日攪拌した。不溶物を濾過し濾液をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、反応液に 1 N 塩酸 1 ml を室温にて加え、さらに反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をトルエンで共沸した。ここへメタノール-エーテルを加えて、固化し目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.03-1.17 (1H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 2.26-2.40 (2H, br m), 2.55-2.65 (1H, br m), 2.85-2.95 (2H, br m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.12-3.22 (2H, br m), 2.28-2.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.30-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.27-8.32 (2H, m), 8.86 (2H, br), 10.4 (1H, br s), 10.9 (1H, br).
mass: 394 ($M+1$) $^+$.

【0330】

実施例 97-実施例 98

実施例 97 及び実施例 98 の化合物は、実施例 96 に準じて製造した。

実施例 97

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.89 (3H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.01-1.17 (1H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 2.26-2.39 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.88-3.00 (4H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.26-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.26-8.30 (2H, m), 8.80 (2H, m), 10.2 (1H, s), 11.0 (1H, br).
mass: 408 ($M+1$) $^+$.

【0331】

実施例 98

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (3H, t), 1.00-1.20 (1H, m), 1.21-1.34 (4H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 2.26-2.38 (2H, m), 2.40-2.63 (1H, m), 2.85-3.00 (4H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.26-7.35 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.26-8.30 (2H, m), 8.81 (2H, br m), 10.3 (1H, s), 11.0 (1H, br).
mass: 422 ($M+1$) $^+$.

【0332】

実施例 99

グリコールアルデヒドジエチルアセタールを用いて、実施例 96 に準じて製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05-1.15 (1H, m), 2.2

5-2.40 (3H, m), 2.43-2.63 (1H, m), 2.90-3.37 (6H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 4.77-4.85 (1H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.23-8.32 (2H, m), 8.66 (0.5H, br m), 9.00-9.23 (1H, br m), 10.1 (1H, s), 11.0 (1H, br).

mass: 394 (M+1)⁺.

[0333]

実施例100

グリシン tert-ブチルエステルを用いて実施例96に準じて製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03-1.10 (1H, m), 2.23-2.40 (2H, br m), 2.54-2.65 (1H, br m), 2.97-3.05 (2H, br m), 3.17-3.40 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.94 (2H, br s), 4.81-4.86 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.26 (2H, d, J=6.5 Hz), 9.23 (2H, br), 10.4 (1H, br), 10.9 (1H, br).

mass: 466 (M+1)⁺.

[0334]

実施例101-実施例108

実施例101ないし実施例108の化合物は、実施例96に準じて製造した。

実施例101

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03-1.15 (1H, m), 2.25-2.63 (3H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.19-3.37 (3H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 4.10-4.19 (2H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 5.26 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.28-7.49 (8H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 9.37 (2H, br m), 10.2 (1H, s), 1

0.9 (1H, br).

mass: 500 (M+1)⁺.

【0335】

実施例102

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03-1.17 (1H, m), 2.26-2.63 (3H, brm), 2.97-3.05 (2H, brm), 3.10-3.21 (2H, brm), 3.26-3.37 (1H, brm), 3.50-3.60 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.06-4.17 (2H, brm), 4.80-4.88 (1H, m), 6.98-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, brm), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 8.25-8.30 (2H, m), 9.18 (2H, brm), 10.3 (1H, brs), 10.9 (1H, br).

【0336】

実施例103

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.02-1.18 (1H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.44-2.63 (2H, m), 3.06-3.09 (2H, m), 3.25-3.35 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=6.0 Hz, 1.1 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.92 (1H, t), 8.28 (2H, d, J=7.0 Hz), 8.67 (1H, m), 9.39 (2H, brm), 10.4 (1H, brm), 10.9 (1H, br).

mass: 443 (M+1)⁺.

【0337】

実施例104

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.01-1.15 (1H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.41-2.56 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.20-3.36 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m)

, 7.07 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.31-7.35 (2H, m),
 7.48 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.83-7.90 (1H, m), 8.
 25-8.29 (2H, m), 8.46 (1H, d), 8.83 (1H, dd
 $J=5.3$ Hz, 1.3 Hz), 8.98 (1H, s), 9.79 (2H, b
 rm), 10.3 (1H, br), 10.9 (1H, br).
 mass: 443 ($M+1$)⁺.

【0338】

实施例105

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.03-1.17 (1H, m), 2.2
 6-2.40 (2H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.05-3.
 15 (2H, m), 3.21-3.37 (3H, m), 3.50-3.61 (1
 H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 4.81-4.89 (1H, m)
 , 7.05 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 7.25-7.35 (2H, m),
 7.46 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=7.4$ Hz
), 8.28 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 8.86 (2H, d, $J=6.5$
 Hz), 9.90-10.0 (2H, m), 10.3 (1H, s), 10.9 (
 1H, br).

mass: 443 ($M+1$)⁺.

【0339】

实施例106

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.03-1.17 (1H, m), 2.2
 5-2.37 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.91-3.
 01 (4H, m), 3.14-3.35 (5H, m), 3.49-3.59 (1
 H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=5.3$
 Hz), 7.26-7.37 (7H, m), 7.46 (1H, t), 8.26-
 8.29 (2H, m), 8.94 (2H, brm), 10.2 (1H, s), 1
 1.0 (1H, br).

mass: 456 ($M+1$)⁺.

【0340】

実施例 107

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03-1.17 (1H, m), 2.26-2.50 (3H, br m), 2.54-2.63 (1H, br m), 2.83 (2H, t), 3.00 (2H, t), 3.06-3.23 (3H, br m), 3.26-3.37 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 6.72 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.05 (3H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.28-7.35 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.26-8.32 (2H, m), 8.94 (2H, br m), 10.3 (1H, s), 11.0 (1H, br).

mass: 472 ($M+1$)⁺.

[0341]

実施例 108

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05-1.15 (1H, m), 2.26-2.40 (2H, br m), 2.43-2.63 (2H, br m), 2.98-3.06 (2H, m), 3.20-3.43 (6H, br m), 3.50-3.65 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.30-7.35 (2H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 7.95 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.28 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.86 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.72 (2H, br m), 10.2 (1H, s), 10.9 (1H, br).

mass: 457 ($M+1$)⁺.

[0342]

実施例 109

参考例 8 に記載のとおり、目的化合物 80 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03-1.25 (2H, m), 2.26-2.43 (2H, br m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.57 (6H, s), 2.88-3.06 (3H, m), 3.26-3.40 (1H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 4.82-4.86 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 6.26-6.34 (2H, m), 7.4

6 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.0 (1H, s), 10.5 (0.5H, br), 11.1 (1H, br).

mass: 380 ($M+1$)⁺.

【0343】

実施例 110

参考例 11 の化合物 30 mg (0.038 mmol) のクロロホルム (1 ml) 溶液に塩化 *n*-ブタノイル 6 μ l (0.058 mmol) とトリエチルアミン 13 μ l (0.093 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液に塩化 *n*-ブタノイル 6 μ l (0.058 mmol) とトリエチルアミン 10 μ l (0.072 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 10 分攪拌した。反応液に水 1 ml を加え有機層を分離した。有機層を水 1 ml で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、反応液に 1 N 塩酸 1 ml を室温にて加えて、反応液を同温度で 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸 2 ml を加えて、反応液を室温で 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にメタノール-エーテルを加えて固化し目的化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 0.80 (3H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.03-1.15 (1H, m), 1.42-1.54 (2H, m), 2.00 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.25-2.40 (2H, br m), 2.55-2.63 (1H, br m), 2.70-2.78 (2H, br m), 3.28-3.39 (3H, br m), 3.50-3.60 (1H, br q), 4.80-4.86 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.88 (2H, br m), 8.23 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.4 (1H, br), 11.1 (1H, br).

mass: 422 ($M+1$)⁺.

【0344】

実施例 111-実施例 114

実施例 111 ないし実施例 114 の化合物は、実施例 110 に準じて製造した。

実施例 111

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00-1.23 (1H, m), 2.26-2.60 (3H, m), 2.70 (2H, br), 3.15 (2H, br), 3.40-3.60 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.40-7.52 (6H, m), 8.23 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.54-8.63 (1H, m), 9.94 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 470 ($M+1$)⁺.

【0345】

実施例 112

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00-1.20 (1H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.41-2.60 (1H, m), 2.83 (2H, brt), 3.15 (1H, s), 3.20-3.40 (1H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 4.75-4.86 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7.40-7.52 (4H, m), 7.80 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 8.59 (1H, brt), 9.94 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 456 ($M+1$)⁺.

【0346】

実施例 113

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.06-1.20 (1H, m), 2.25-2.41 (2H, m), 2.72 (2H, t), 3.10-3.20 (2H

, m), 3.26-3.42 (1H, m), 3.48-3.60 (1H, m),
 3.75-3.90 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.80-4.86
 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.13 (1H, s)
 , 7.19-7.40 (7H, m), 7.46 (1H, t, J=7.6 Hz),
 8.23 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.6 Hz
), 10.0 (1H, s), 11.2 (1H, br).

【0347】

実施例 114

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.43-1.60 (1H, m), 2.5
 0-3.00 (3H, br m), 3.03-3.15 (2H, br m), 3.3
 4-3.48 (2H, br m), 3.65-3.80 (1H, br m), 3.8
 5-4.00 (1H, m), 5.17-5.26 (1H, m), 7.31 (1H
 , d, J=5.4 Hz), 7.46 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=
 6.8 Hz, 0.6 Hz), 7.87 (1H, t), 7.94-8.03 (3H
 , m), 8.10-8.20 (3H, m), 8.58 (1H, d, J=4.7 H
 z), 8.70 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.4 (1H, s), 11.
 7 (1H, br).

mass: 492 (M+1)⁺.

【0348】

実施例 115

実施例 83 の化合物を用いて実施例 96 (1) に準じて目的化合物を製造した

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.04-1.19 (1H, m), 2.2
 6-2.41 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.66-2.
 74 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.28-3.39 (1
 H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 4.79-4.82 (1H, m)
 , 6.90 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.32 (
 1H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.9
 7 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.17 (2H, m), 8.29-8.37

(3H, m), 9.90 (1H, s), 11.2 (1H, br).

mass: 537 (M+1)⁺.

【0349】

実施例 116

フェノール及び参考例 7 の化合物を用いて実施例 56 に準じて調製した化合物に対し実施例 124 と同様の操作を行い、目的化合物を製造した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (1H, t, J=7.4 Hz), 2.25-2.40 (2H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 3.10 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.25-3.35 (1H, m), 3.54 (1H, q, J=9.2 Hz), 4.25 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.80-4.86 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=12 Hz), 6.94 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.25-7.37 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.23-8.28 (2H, m), 10.5-11.0 (2H, br).

mass: 429 (M+1)⁺.

【0350】

実施例 117

(1) 3-アミノ-5-フェニルピラゾール 544 mg (3.4 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム 164 mg (4.1 mmol)、ベンジルブロミド 0.45 ml (3.8 mmol) を加え室温で 6 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウム乾燥し、濾液を濃縮した。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4:1) で精製し、目的物 509 mg を得た。

【0351】

(2) (1) で得られた化合物 509 mg (2.0 mmol) のピリジン (5.0 ml) 溶液にクロロギ酸メチル 0.19 ml (2.5 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し濾液を濃縮した。

。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、4 : 1 ~ 2 : 1）で精製し、目的物 450 mg を得た。

【0352】

(3) (2) で得られた化合物 440 mg (1.4 mmol) のトルエン (5.0 ml) 溶液にトリエチルアミン 0.40 ml (2.9 mmol) を加え 80 °C で 10 分間攪拌し、B-クロロカテコールボラン 450 mg (2.9 mmol) を加え同温度で 10 分間攪拌した。参考例 3 の化合物 290 mg (1.5 mmol) を加え同温度で 30 分間攪拌した。B-クロロカテコールボラン 440 mg (2.9 mmol) を加え 100 °C で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を分離し 1 N 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウム乾燥し濾液を濃縮した。残差にクロロホルム-エーテルを加え析出した結晶 400 mg を濾取した。

【0353】

(4) (3) で得られた化合物 400 mg (0.87 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1 : 1) 20 ml に溶解した。10 % パラジウム炭素触媒 200 mg を加え反応容器内を水素置換し 50 °C で 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残差にエーテル-酢酸エチルを加えて結晶化し、目的化合物 220 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02-1.10 (1H, m), 2.27-2.37 (2H, br m), 2.62-2.67 (1H, br m), 3.26-3.37 (1H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 4.75 (1H, dd, $J=11\text{ Hz}$, 5.7 Hz), 6.60 (1H, br s), 7.28 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.30-7.48 (4H, m), 7.73 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.61 (1H, s), 12.8 (1H, br).

【0354】

実施例 118

(1) α -シアノ- α -ヨードアセトフェノン 3.81 g (13.3 mmol)、ベンジルヒドラジン 2 塩酸塩 7.80 g (40.0 mmol)、トリエチル

アミン 18.0 ml (129 mmol) 及び n-ブタノール 50 ml の混合物を 120℃ で 1 晩攪拌した。反応液を室温に戻した後濃縮し、残渣をエーテルに溶解して水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、5:1~2:1）で精製し、淡黄色結晶 2.61 g を得た。

【0355】

(2) (1) で得られた化合物 1.23 g (3.27 mmol) とクロロギ酸 p-ニトロフェニル 0.859 mg (4.26 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 1.00 g (8.19 mmol)、クロロホルム 10 ml の混合物を室温で 30 分攪拌した。反応液に参考例 3 の化合物 0.920 g (4.96 mmol) を加え、反応液を 100℃ で 1 晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、1N 水酸化ナトリウム、1N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、98:2~97:3）で精製し黄色固体 1.60 g を得た。

【0356】

(3) (2) で得られた化合物 236 mg (0.461 mmol) と酢酸パラジウム 11 mg (0.0490 mmol)、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン 30 mg (0.0541 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム 71 mg (0.845 mmol) をメタノール 4 ml に混合し容器内を一酸化炭素で置換して、反応液を 7 時間還流した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、98:2~97:3）で精製し黄色固体 180 mg を得た。

【0357】

(4) (3) で得られた化合物 40 mg をエタノール 5 ml に溶解した。反応液に水酸化パラジウム 10 mg を室温にて加え容器内を水素で置換し、反応液を 70℃ で 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、10:1）で精製し、目的化合物 8.6 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03-1.15 (1H, m), 2.2

5-2.40 (2H, m), 2.62-2.77 (1H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.74-4.78 (1H, m), 6.25 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.41-7.74 (5H, m), 8.23-8.26 (1H, m), 8.31 (1H, s), 9.59 (1H, s).
 mass: 432 ($M+1$)⁺.

【0358】

実施例 119

(1) 実施例 118 (3) で得られた化合物 140 mg (0.268 mmol) をメタノール 3 ml に溶解し、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム 1.00 ml (1.00 mmol) を室温にて加え、反応液を室温で暫く攪拌した後、さらに 50℃ に加熱して 2 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で酸性とした後濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、これを水で洗浄した。水層はさらにクロロホルムで 2 回抽出し、有機層をあわせて硫酸マグネシウム乾燥後濾過濃縮した。残渣にエーテル、クロロホルムを加えて析出した結晶 73 mg を濾取した。

【0359】

(2) (1) で得られた化合物 36 mg (0.0699 mmol) をエタノール 4 ml に溶解し、室温にて反応液に水酸化パラジウム 10 mg を加えて容器内を水素で置換し、反応液を 70℃ で 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣にエーテル、クロロホルムを加えて結晶を析出させ目的化合物を 13 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.01-1.14 (1H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 3.35-3.53 (2H, m), 4.74 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 5.8 Hz), 6.34 (1H, br), 7.27 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.43 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 9.59 (1H, s).

mass: 418 ($M+1$)⁺.

【0360】

実施例 120

(1) α -シアノ-*m*-ヨードアセトフェノンを用いて実施例 118 (1) から (3) と同様の手順に従って調製した化合物に対し、実施例 119 (1) に準じて反応を行い、目的化合物を得た。

【0361】

(2) (1) で得られた化合物を用いて、実施例 119 (2) に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02-1.17 (1H, m), 2.25-2.40 (1H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 6.65 (1H, br), 7.28 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 9.68 (1H, s)

mass: 418 ($M+1$) $^+$.

【0362】

実施例 121

(1) 実施例 120 (1) で得られた化合物 56 mg (0.11 mmol) をジメチルホルムアミド 1.5 ml に溶解し、反応液に室温にて、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 25 mg (0.15 mmol) を加え、反応液を室温で 30 分攪拌した。室温にて反応液にフェニルエチルアミン 42 μ l (0.33 mmol) を加え、反応温度を室温から 70 $^{\circ}\text{C}$ に加熱して反応液をさらに 10 分攪拌した。反応液を濃縮し残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製し粗生成物を得た。このものはこのまま次の反応に使用した。

【0363】

(2) (1) で得られた化合物 51 mg (0.084 mmol) をメタノール

ーテトラヒドロフラン (2:1) 3 ml に溶解し、反応液に室温にて水酸化パラジウム 51 mg を加えて容器内を水素で置換し、反応液を室温で 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過した後濾液を濃縮し目的化合物 25 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.02-1.10 (1H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.16-3.25 (2H, m), 4.73-4.79 (1H, m), 6.70 (1H, br), 7.16-7.33 (7H, m), 7.44 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.19 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.72 (1H, br), 9.69 (1H, br).

mass: 521 ($M+1$)⁺.

【0364】

実施例 122

(1) 2-ブロモ-3-ニトロ安息香酸 10.0 g (40.7 mmol)、ピロール-2-カルボキシアルデヒド 7.74 g (81.4 mmol)、トリエチルアミン 20.0 ml (143 mmol) 及び塩化チオニル 30 ml を用いて参考例 2 (1) と同様の手順に従い、目的化合物 9.07 g を得た。

【0365】

(2) (1) で得られた化合物 9.07 g (28.0 mmol) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液を -78°C に冷却した。同温度で反応液に水素化ジイソプロピルアルミニウムのトルエン溶液 (1.0M) 33.6 ml (33.6 mmol) を加え、さらに反応液を同温度で 2 時間攪拌した。反応液に同温度にて飽和塩化アンモニウム水溶液 15 ml を加え、室温に戻して反応液を 2 時間攪拌した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾液を濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン 200 ml に溶解し、室温にて反応液にクロロtert-ブチルジメチルシラン 6.32 g (41.9 mmol) およびイミダゾール 3.80 g (55.8 mmol) を加え、反応液を室温で 1 晩攪拌した。反応液を酢酸エチ

ルで希釈し、有機層を水 200 ml 3 回、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル、10:1~5:1）で精製し、無色油状物 9.34 g を得た。

【0366】

(3) (2) で得られた化合物 9.34 g (21.3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン 8.24 g (63.8 mmol) をジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、反応容器内を窒素で置換した。室温にて反応液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2.46 g (2.13 mmol) を加え、反応液を 130℃ で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 1 L、水 500 ml に加え有機層を分離した。水層をさらに酢酸エチル 300 ml で抽出し、有機層を合わせて水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル、20:1~5:1）で精製し、黄色固体 4.73 g を得た。

【0367】

(4) (3) で得られた化合物 4.73 g (13.2 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 400 ml に溶解し、反応液に室温にて 10% パラジウム炭素触媒 500 mg を加えた。反応容器内を水素置換し、反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル、2:1~1:1）で精製した。画分 1（低極性物質）としてピロール体 1.20 g、画分 2（高極性物質）としてピロリジン体 2.40 g を得た。

【0368】

画分 1（低極性物質）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.14 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.84 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 5.98 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 6.09-6.11 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$)

= 7.3 Hz).

【0369】

画分 2 (高極性物質)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (6H, s), 0.74 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.42-2.50 (2H, m), 3.68 (2H, br s), 3.95-4.02 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J=10\text{ Hz}$, 5.2 Hz), 4.63 (1H, dd, $J=12\text{ Hz}$, 5.5 Hz), 6.80 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.20-7.24 (2H, m).

【0370】

(5) (4) で得られた画分 2 (高極性物質)、2.40 g (7.23 mmol) を用いて実施例 1 と同様の手順に従い黄色固体 2.71 g を得た。

【0371】

(6) (5) で得られた化合物 2.71 g (6.00 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 200 ml に懸濁し、反応液に室温にて 2N 塩酸 10 ml を加えて、さらに反応液を同温度で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトルエンで 2 回共沸脱水した。得られた粗生成物をヘキサン-酢酸エチル-テトラヒドロフランから再結晶し、目的化合物 1.85 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27-1.40 (1H, m), 1.72-1.78 (1H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 3.59 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.85-3.93 (1H, m), 4.90 (1H, dd, $J=8.0\text{ Hz}$, 5.5 Hz), 5.97 (1H, br), 7.17-7.22 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.98 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 10.6 (1H, br), 11.0 (1H, br).
mass: 339 ($M+1$)⁺.

【0372】

実施例 123

(1) 実施例 131 (1) で得られた化合物 4.50 g (13.4 mmol) を用いて実施例 122 (2) と同様の手順に従い黄色固体 3.94 g を得た。

【0373】

(2) (1) で得られた化合物 3.94 g (8.47 mmol) を用いて実施例 122 (3) (4) と同様の手順に従い、画分 1 (低極性物質) 238 mg 及び画分 2 (高極性物質) 1.14 g を得た。

【0374】

画分 1 (低極性物質) :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 0.08 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.51 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.84 (2H, br), 5.26 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 6.10 (1H, dd, $J=3.1\text{ Hz}, 1.0\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$).

【0375】

画分 2 (高極性物質) :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.07 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.85-0.95 (1H, m), 0.92 (9H, s), 1.24-1.35 (2H, m), 1.52 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.52-1.55 (1H, m), 5.27 (1H, q), 6.28 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.5\text{ Hz}, 7.3\text{ Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}, 1.0\text{ Hz}$), 8.28 (1H, dd, $J=8.5\text{ Hz}, 1.0\text{ Hz}$).

【0376】

(3) (2) で得られた画分 2 (高極性物質)、300 mg (0.87 mmol) を用いて実施例 1 と同様の手順に従い黄色固体 389 mg を得た。

【0377】

(4) (3) で得られた化合物 200 mg (0.429 mmol) を用いて参

考例 7 と同様の手順に従い目的化合物 92 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80-0.95 (1H, m), 1.14 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 1.17-1.28 (1H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.70-3.74 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.78-4.85 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 5.0 Hz), 7.33 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.76-7.82 (1H, m), 8.26-8.30 (2H, m), 9.90 (1H, s), 11.0 (1H, br).

【0378】

実施例 124

実施例 128 (5) で得られた画分 2 (高極性物質) 14 mg をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 2 ml に溶解し、室温にて反応液に 1N 塩酸 1.0 ml を加えて、反応液を同温度で 30 分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール、30:1) で精製し目的化合物を 4.1 mg および実施例 127 の化合物を 3.8 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92-1.09 (1H, m), 1.18 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.60-1.74 (1H, br), 2.68-2.76 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.28 (1H, dd, $J=11\text{ Hz}$, 9.0 Hz), 3.63 (1H, dd, $J=11\text{ Hz}$, 8.5 Hz), 4.87 (1H, dd, $J=11\text{ Hz}$, 5.2 Hz), 6.97 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 6.99-7.05 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.68-7.76 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.32 (1H, dd, $J=7.7\text{ Hz}$, 1.3 Hz), 8.94 (1H, br), 12.00 (1H, br).

mass: 323 ($M+1$)⁺.

【0379】

実施例 125

(1) 実施例 128 (1) の化合物 12.3 g (38.2 mmol) をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、反応液を -78°C に冷却した。反応液に同温度で水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.0 M) 46.0 ml (46.0 mmol) を加え、そのまま反応液を 15 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 25 ml を加えて室温に戻した。反応液に硫酸マグネシウムを加えて濾過し、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルム 150 ml に溶解し、イミダゾール 5.20 g (81.1 mmol) およびクロロトリイソプロピルシラン 9.40 ml (43.9 mmol) を室温にて加えて容器内を窒素置換し、反応液を室温で 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、10:1) で精製し、黄色固体 17.2 g を得た。

【0380】

(2) (1) で得られた化合物 17.2 g (15.6 mmol) を用いて参考例 2 の (2) に準じて反応を行い黄色固体を 4.90 g 得た。

【0381】

(3) (2) で得られた化合物 4.90 g (12.2 mmol) をテトラヒドロフラン 70 ml に溶解し、反応液に室温にて 6 N 塩酸 20 ml を加えて、反応液を同温度にて 1 時間攪拌した。1 N 水酸化ナトリウムで反応液を塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。析出した結晶を濾取しヘキサン-酢酸エチルで洗浄、乾燥後黄色固体 2.94 g を得た。

【0382】

(4) (3) で得られた化合物 180 mg (0.73 mmol) をメタノール 5.0 ml およびテトラヒドロフラン 16 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.20 ml、10% パラジウム炭素触媒 100 mg を加え、水素気流下 50°C で 1 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮して無色固体 163 mg を得た。

【0383】

(5) (4) で得られた化合物 163 mg (0.75 mmol) と 2-ピリジンカルボニルアジド 107 mg (0.72 mmol) を用いて実施例 1 に準じて目的化合物 7 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03-1.10 (1H, m), 3.02-3.21 (1H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 3.87-3.89 (1H, m), 4.95-5.02 (1H, m), 7.06-8.45 (7H, m), 9.02 (1H, br), 11.9 (1H, br).

mass: 339 (M+1) $^+$.

【0384】

実施例 126

(1) 実施例 125 の化合物 85 mg (0.251 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 132 mg (0.503 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に、ジフェニルリン酸アジド 0.140 ml (0.650 mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (40%) 0.220 ml (0.505 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製した。エーテルを加えて結晶 24 mg を得た。

【0385】

(2) (1) で得られた化合物 24 mg をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 2 ml に溶解し、室温にて反応液に 10% パラジウム炭素触媒 10 mg を加えた。容器内を水素置換し、水素気流下、反応液を室温で原料が消失するまで攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣にエーテルを加えて結晶化した。この結晶を濾取して酢酸エチル、クロロホルムで洗浄後、乾燥し目的化合物 4.6 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.97-1.10 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.87-3.00 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.96-5.01 (1

H, m), 7.03-7.14 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m),
 7.40-7.50 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.16 (2H, br), 8.26 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 10.1 (1H, s), 11.2 (1H, br).
 mass: 338 ($M+1$)⁺.

【0386】

実施例 127

目的化合物は、実施例 124 の製造反応において得られた。

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 0.45 (2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$),
 1.55-1.70 (1H, br), 2.08-2.19 (1H, m), 2.48-2.68 (1H, m), 2.88-3.02 (1H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.99-7.05 (1H, m), 7.46-7.60 (2H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.32-8.37 (1H, m), 8.66 (1H, br), 12.00 (1H, br).
 mass: 323 ($M+1$)⁺.

【0387】

実施例 128

(1) ピロール-3-カルボキシアルデヒドを用いて参考例 2 の (1) と同様の操作を行い目的物を得た。

【0388】

(2) (1) で得られた化合物 139 mg (0.433 mmol) を用いて実施例 122 の (2) と同様の手順に従い目的化合物を得た。

【0389】

(3) (2) で得られた化合物を用いて参考例 2 の (2) と同様の手順に従い位置異性体との 2:1 の混合物を得た。

【0390】

(4) (3) で得られた化合物を用いて実施例 122 の (4) と同様の手順に

従い精製混合物を得た。このまま次の反応に使用した。

【0391】

(5) (4) で得られた精製混合物 22 mg と 2-ピリジンカルボニルアジド 26 mg (0.17 mmol) を用いて実施例 1 と同様の手順に従った。反応液を濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:2) で精製して、画分 1 (低極性物質) および画分 2 (高極性物質) を得た。

【0392】

(6) (5) で得られた画分 1 (低極性物質) 11 mg をメタノール-テトラヒドロフラン (1:5) 1.2 ml に溶解し、室温にて反応液に 1N 塩酸 1.0 ml を加えて、反応液を同温度で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製し、目的化合物 3.1 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6) δ : 1.29 (1H, br), 2.52-2.61 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.29-3.41 (1H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 5.08 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.32-7.36 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.78-7.87 (1H, m), 8.36-8.42 (2H, m), 8.96 (1H, br), 11.9 (1H, br).

【0393】

実施例 129

(1) 参考例 2 (2) で得られた化合物 100 mg (0.467 mmol) のメタノール (15 ml) 溶液に室温にて鉄粉 200 mg (3.58 mmol)、6N 塩酸 0.500 ml (3.00 mmol) を加え、反応液を室温で 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチル 200 ml で希釈し、飽和重曹水 100 ml、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル、5:1) で精製し、淡緑色固体 71 mg を得た。

【0394】

(2) (1) で得られた化合物 50 mg を用いて実施例 1 と同様の手順に従い目的化合物 65 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.34 (1H, t, $J=3.1\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=6.7\text{ Hz}$, 5.6 Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.77-7.83 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.31 (1H, dd, $J=5.1\text{ Hz}$, 1.1 Hz), 10.1 (1H, brs), 11.0 (1H, br).

【0395】

実施例 130

実施例 122 (4) で得られた画分 1 (低極性物質)、300 mg (0.91 mmol) を用いて実施例 122 (5) (6) と同様の手順に従い目的化合物 216 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.60 (2H, s), 5.65 (1H, br), 6.20 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.25 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.35-7.43 (2H, m), 7.94 (1H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 10.8 (2H, br).

【0396】

実施例 131

(1) 2-ブロモ-3-ニトロ安息香酸 10.0 g (40.7 mmol)、2-アセチルピロール 8.90 g (81.6 mmol) を用いて参考例 2 (1) と同様の手順に従い黄色固体 9.20 g を得た。

【0397】

(2) (1) で得られた化合物 2.00 g (5.93 mmol) を用いて参考例 2 (2) と同様の手順に従い、淡緑色固体 941 mg を得た。

【0398】

(3) (2) で得られた化合物 300 mg (1.17 mmol) を用いて実施例 129 と同様の手順に従い目的化合物 277 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.32-6.35 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}, 5.2\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}, 1.5\text{ Hz}$), 7.78-7.83 (1H, m), 8.25 (1H, dd, $J=5.2\text{ Hz}, 1.6\text{ Hz}$), 8.47 (1H, dd, $J=8.0\text{ Hz}, 1.6\text{ Hz}$), 10.1 (1H, s), 10.8 (1H, br s), 12.0 (1H, s).

mass: 347 ($M+1$)⁺.

【0399】

実施例 132

(1) 実施例 131 (1) で得られた化合物 4.5 g (13.4 mmol) を用いて実施例 122 (2) の手順に従い目的物 3.94 g を得た。

【0400】

(2) (1) で得られた化合物 3.94 g (8.47 mmol) を用いて実施例 122 (3) (4) と同様の手順に従い画分 1 (低極性物質) 238 mg および画分 2 (高極性物質) 1.14 g を得た。

【0401】

(3) (2) で得られた画分 1 (低極性物質) 200 mg (0.58 mmol) を用いて実施例 1 と同様の手順に従い結晶 247 mg を得た。

【0402】

(4) (3) で得られた化合物 247 mg (0.53 mmol) を用いて参考例 7 と同様の手順に従い目的化合物 85 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 5.02 (1H, q, $J=7\text{ Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 6.96 (1H, br d, $J=8\text{ Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$), 7.43 (1

H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 7.69-7.75 (1 H, m), 8.23-8.27 (2 H, m).

【0403】

【参考例】

参考例 1

9-フルオレノン-4-カルボン酸 10.0 g (44.6 mmol)、塩化チオニル 50 ml およびジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を 1 時間還流した。反応液を濃縮し目的とする酸塩化物を黄色固体として得た。このものは精製せずに次の反応を行った。

【0404】

アジ化ナトリウム 4.06 g (62.5 mmol) を水 50 ml に溶解し氷冷したところへ、上記酸塩化物をテトラヒドロフラン 200 ml に懸濁させたものを一気に加え、同温度で反応液を 1 時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン-酢酸エチル (10:1) で抽出し、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し、析出した結晶を濾過して目的化合物を 10.3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29-7.43 (2 H, m), 7.56 (1 H, dt, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1.3 Hz), 7.75 (1 H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 7.90 (1 H, dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1.3 Hz), 8.02 (1 H, dd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1.2 Hz), 8.43 (1 H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$).

mass: 250 ($M+1$)⁺.

【0405】

参考例 2

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸 2 g (10.0 mmol) と塩化チオニル (30 ml) を室温にて混合し、4-ジメチルアミノピリジン 122 mg (1.00 mmol) を加え、反応液を 12 時間還流した。反応液を濃縮し酸クロライドの粗生成物を得た。ピロール 3.5 ml (50.0 mmol) とトリエチルアミン 7.0 ml (50.0 mmol) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に

上記酸クロライドを室温にて加え、反応液を同温度にて6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濃縮し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1:0~7:3）にて精製し、黄色油状物2.43 gを得た。

【0406】

(2) (1) で得られた黄色油状物2.40 g (9.60 mmol) のジメチルアセトアミド (180 ml) 溶液に酢酸カリウム1.80 g (19.2 mmol) を加えて系内を窒素で置換した。ここヘテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム1.10 g (0.960 mmol) を室温で加え130℃で反応液を1晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-エーテル (1:2) で希釈し水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濃縮し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-クロロホルム、1:0~1:1）で精製し褐色固体の化合物2.24 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.34 (1H, t, $J=3.2\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=3.3\text{ Hz}$, 0.85 Hz), 7.21 (1H, m), 7.35 (1H, dd, $J=8.3\text{ Hz}$, 7.3 Hz), 7.94 (1H, dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 1.0 Hz), 8.28 (1H, dd, $J=8.5\text{ Hz}$, 1.0 Hz).

【0407】

参考例 3

参考例2の化合物2.24 gのメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 80 ml 溶液に10%パラジウム炭素触媒0.200 gを室温で加え、反応液を水素気流下、室温にて12時間攪拌した。不溶物をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、1:0~98:2~95:5）にて精製し、褐色固体の化合物（参考例3の化合物）1.03 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.80-0.93 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J

= 1.0 Hz, 5.5 Hz), 5.34 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz).

【0408】

参考例 4

(1) 窒素気流下、エタノール (90 ml) を氷冷したところヘナトリウム 500 mg (22 mmol) を加え、反応液を室温で 50 分攪拌した。反応液を氷冷し、4-[2-[[(1,1-ジメチルエチル) ジフェニルシリル] オキシ] エチル]-2-ピリジンカルボニトリル 45 g (120 mmol) のエタノール (150 ml) 溶液を 15 分かけて加え、反応液を室温に戻して 4 時間攪拌した。反応液に氷冷下 1N 塩酸 120 ml (120 mmol) を加えて酸性にした後、さらに同温度で反応液に水 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1N 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濃縮し褐色オイルを得た。シルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、2:1~1:1) にて精製し、黄色オイル 42 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (9H, s), 1.45 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.49 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.32-7.45 (6H, m), 7.55 (4H, dd), 7.99 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.6 Hz).

【0409】

参考例 5

(1) 参考例 4 の化合物 13 g (32 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液にヒドラジン 1 水和物 7.8 ml (160 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 19 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮し黄色オイル 14 g を得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0410】

(2) (1) で得られた化合物のクロロホルム (100 ml) 溶液を氷冷し、

1 N 塩酸 97 ml (97 mmol) および亜硫酸ナトリウム 4.5 g (65 mmol) を加え、同温度で反応液を 40 分攪拌した。反応液にクロロホルムを加え有機層を分離、硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮し黄色オイル 14 g を得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

【0411】

(3) (2) で得られた化合物 14 g (32 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に参考例 3 の化合物 2.00 g (10.6 mmol) を室温にて加え、反応液を 95℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:1~1:2) にて精製し、淡黄色結晶 8.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (9H, s), 1.22-1.37 (1H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 2.81 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.45 (1H, t, $J=10\text{ Hz}$), 3.78 (1H, dt), 3.90 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.80 (1H, dd), 6.53 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.30-7.47 (8H, m), 7.53-7.58 (5H, m), 8.07 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 12.0 (1H, s).

【0412】

参考例 6

参考例 5 の化合物 8.0 g (14 mmol) をクロロホルム 50 ml に溶解したところへパラホルムアルデヒド 71.44 g (2.38 mol) と *tert*-ブチルアミン 250 ml (2.38 mol) を室温で攪拌して調製したイミン 50 ml および濃硫酸 1 滴を加え、反応液を 95℃ で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、3:1~1:1~1:2) にて精製し、無色粉末 7.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (9H, s), 0.98-1.02 (1H, m), 1.28 (9H, s), 2.20-2.35 (3H, m), 2.80 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.33-3.42 (1H, m), 3.64-

3. 73 (1H, m), 3. 86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4. 67 (1H, d, $J=12$ Hz), 4. 73-4. 80 (1H, m), 4. 85 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 5. 05-5. 15 (1H, br), 5. 43-5. 52 (1H, br), 6. 86 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7. 30-7. 41 (6H, m), 7. 49 (1H, dd), 7. 54-7. 60 (5H, m), 7. 76 (2H, d, $J=12$ Hz), 8. 23 (1H, d, $J=4.8$ Hz)

【0413】

参考例 7

参考例 6 の化合物 2. 00 g をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1. 0 M) 3. 50 ml (3. 50 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥濾過した。濾液を濃縮し析出した結晶を濾取した。濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:2~0:1~クロロホルム-メタノール、50:1) にて精製した。先に濾取した結晶と合わせて目的化合物を 700 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 2-1. 35 (1H, m), 1. 30 (9H, s), 2. 20-2. 40 (3H, m), 2. 83 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3. 33-3. 45 (1H, m), 3. 61-3. 74 (1H, m), 3. 78 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4. 64-4. 89 (3H, m), 5. 07-5. 20 (1H, m), 5. 42-5. 55 (1H, m), 6. 91 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7. 45-7. 59 (2H, m), 7. 74-7. 81 (2H, m), 8. 28 (1H, d, $J=5.3$ Hz).

【0414】

参考例 8

(1) 参考例 7 の化合物 190 mg をクロロホルム 2 ml に溶解しトリフェニルホスフィン 146 mg (0. 56 mmol)、ジフェニルリン酸アジド 0. 12 ml (0. 56 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン

溶液 (40%) 0.24 ml (0.55 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 15 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、19:1) で精製し、淡黄色不定形物 130 mg を得た。

【0415】

(2) (1) で得られた化合物 130 mg をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 2 ml に溶解し、室温で 10% パラジウム炭素触媒 130 mg を加え水素気流下、反応液を同温度で 2 時間攪拌した。不溶物をセライトで濾過し濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、19:1) で精製し表題化合物を淡黄色油状物として 32 mg および実施例 109 の化合物 80 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.23-1.35 (1H, m), 1.29 (9H, s), 2.21-2.41 (3H, m), 2.89 (2H, brt), 3.00 (2H, brt), 3.34-3.41 (1H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.73-4.80 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 5.00-5.20 (1H, br), 5.40-5.50 (1H, br), 6.81 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.50 (2H, t), 7.71 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$).

【0416】

参考例 9

実施例 81 の化合物 800 mg をピリジン 25 ml に溶解し、室温にて塩化メタンスルホン酸 0.263 ml (3.40 mmol) を加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。不溶物を濾過し濾液を濃縮した。残渣をジメチルホルムアミドに溶解し、室温にてアジ化ナトリウム 295 mg (4.54 mmol) を加え、反応液を 80℃ で 30 分攪拌した。反応液を室温に戻して水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:2

～0 : 1) にて精製し目的物 265 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.37 (1H, m), 2.33-2.51 (2H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.90 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.46 (1H, dt, $J=10\text{ Hz}$, 3.2 Hz), 3.61 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.77 (1H, q), 4.77-4.84 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.50 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.76 (1H, s).

【0417】

参考例 10

(1) p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 5.00 g (22.6 mmol) のクロロホルム (50 ml) 溶液を氷冷したところへ、トリエチルアミン 4.72 ml (33.8 mmol) および 2,4-ジメトキシベンジルアミン 5.05 g (30.1 mmol) を加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて 1N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。このものは精製を行わずに次の反応を行った。

【0418】

(2) (1) で得られた化合物 1.12 g と参考例 7 の化合物 1.00 g をクロロホルム 10 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 758 mg (2.89 mmol) とジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (40%) 1.26 ml (2.89 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:2～1:4) で精製し黄色不定型物 1.54 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (1H, m), 1.30 (9H, s), 2.20-2.43 (3H, m), 2.74 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.33-3.45 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.67-3.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.6

6 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 4.71-4.80 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.29 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.40 (1H, dd, $J=8.0\text{ Hz}$, 4.0), 6.73 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.43-7.57 (3H, m), 7.67 (2H, t), 7.77 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.19-8.22 (3H, m).

【0419】

参考例 11

参考例 10 の化合物 750 mg をジメチルホルムアミド 7.5 ml に溶解し、室温にて炭酸ナトリウム 290 mg (2.74 mmol) とチオフェノール 0.120 ml (1.17 mmol) を反応液に加え、さらに反応液を室温で 4 日間攪拌した。不溶物を濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、50:1~9:1~4:1) にて精製し淡黄色不定型物を 350 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (10H, s), 2.10-2.37 (3H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 3.73-3.77 (9H, m), 4.67 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 4.77 (1H, dd), 4.85 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 5.05-5.15 (1H, br), 5.40-5.50 (1H, br), 6.39 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd), 7.47-7.57 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$).

【0420】

【製剤化例】

以下に本発明の化合物の製剤化例を示すが、本発明の化合物の製剤化は、本製剤化例に限定されるものではない。

【0421】

製剤化例 1

実施例 131 の化合物 45 (部)

重質酸化マグネシウム 1 5

乳糖 7 5

を均一に混合して 3 5 0 μ m 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

【 0 4 2 2 】

製剤化例 2

実施例 1 3 1 の化合物 4 5 (部)

澱粉 1 5

乳糖 1 6

結晶性セルロース 2 1

ポリビニルアルコール 3

蒸留水 3 0

を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して 1 4 1 0 ~ 1 7 7 μ m の大きさの顆粒剤とした。

【 0 4 2 3 】

製剤化例 3

製剤化例 2 と同様の方法で顆粒剤を作った後、この顆粒剤 9 6 部に対してステアリン酸カルシウム 4 部を加えて圧縮成形し、直径 1 0 m m の錠剤を作製した。

【 0 4 2 4 】

製剤化例 4

製剤化例 2 の方法で得られた顆粒剤の 9 0 部に対して結晶性セルロース 1 0 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 m m の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

【 0 4 2 5 】

製剤化例 5

実施例 1 3 1 の化合物 0 . 6 (部)

非イオン系界面活性剤 2 . 4

生理的食塩水 9 7

を加温混合してからアンプルに入れ、滅菌を行って注射剤を作製した。

【 0 4 2 6 】

【発明の効果】

本発明によれば、本発明化合物は、腫瘍細胞に対して、顕著な増殖阻止作用を示すことから、悪性腫瘍の治療を目的とする新規 C d k 4 阻害剤等を提供することができる。

特許出願人 萬有製薬株式会社

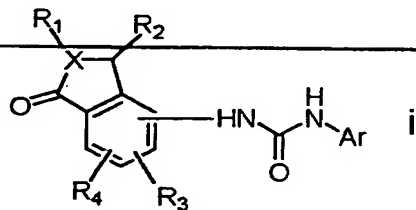
【書類名】 要約書

【要約】

【構成】

本発明は、一般式 [i]

【化 1】



(式中、Ar は、適宜置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、X は、炭素原子又は窒素原子、R₁ は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい低級アルキル基、R₂ は、水素原子又はオキシ基を示すか、又は結合する炭素原子、R₁ 及び X と共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種もしくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい、飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員環基を形成し、R₃ 及び R₄ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基を示す) で表される化合物及びその用途に関するものである。

【効果】

本発明によれば、本発明化合物は、腫瘍細胞に対して、顕著な増殖阻止作用を示すことから、悪性腫瘍の治療を目的とする新規 Cdk4 阻害剤等を提供することができる。

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第211384号
受付番号	59900716627
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 7月28日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成11年 7月26日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005072]

1. 変更新月日 1990年 8月 7日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
氏 名 萬有製薬株式会社